ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1962 N° 35

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES SEPTICEMIES DU VEAU

Leur Traitement par l'Association Néomycine-Tétracycline

THESE

pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Novembre 1962
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Joël, Louis, Marie, Gabriel LE BOURHIS

Né le 12 août 1936, à Scaer (Finistère)

Président : M. ANDRIEU, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs { M. BRIZARD, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
M. SAURAT, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin, 16
TOULOUSE

1962

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

SEPTICÉMIES DU VEAU

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546525_0066

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1962 N° 35

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

SEPTICEMIES DU VEAU

Leur Traitement

par l'Association Néomycine-Tétracycline

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THESE

pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Novembre 1962
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Joël, Louis, Marie, Gabriel LE BOURHIS

Né le 12 août 1936, à Scaer (Finistère)

Président : M. ANDRIEU, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs : M. BRIZARD, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
M. SAURAT, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin, 16
TOULOUSE

1962

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

	MM.
Directeur	PONS.
Professeur honoraire	LASSERRE.

PERSONNEL ENSEIGNANT
PROFESSEURS

Première Chaire - Chimie, Physique, Pharmacie	GODFRAIN.
Physique et Chimie Biolobique	
Pharmacie et Toxicologie	
Deuxième Chaire : Anatomie des Animaux domestiques	PAVAUX
Anatomie descriptive - Extérieur	
Anatomie appliquée	
Troisième Chaire : Physiologie, Thérapeutique	LE BARS.
Physiologie	
Thérapeutique et Pharmacodynamie	
Quatrième Chaire : Histologie, Anatomie Pathologique	LOMBARD.
Histologie et Embryologie	
Anatomie Pathologique	
Cinquième Chaire : Inspection et Contrôle des Denrées Alimentaires	LABIE.
Inspection des Viandes	
Inspection du Lait	
Sixième Chaire : Parasitologie	BRIZARD.
Zoologie appliquée	
Parasitologie externe	
Parasitologie interne	
Clinique	
Septième Chaire : Pathologie médicale des équidés et des carnivores	DARRASPEN.
Pathologie médicale des équidés et carnivores	
Législation vétérinaire	
Clinique	
Huitième Chaire : Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour	TOURNUT.
Clinique externe	
Neuvième Chaire : Pathologie chirurgicale	PUGET.
Technique chirurgicale	
Pathologie chirurgicale	
Clinique	
Dixième Chaire : Pathologie de la Reproduction	BERTHELON.
Pathologie de la Reproduction	
Obstétrique	
Clinique	
Onzième Chaire : Pathologie des Maladies Contagieuses	SAURAT.
Microbiologie - Immunologie	
Maladies contagieuses - Police sanitaire	
Douzième Chaire : Zootechnie	PONS.
Ethnologie	
Hygiène	
Zootechnie	
Economie Rurale	
Treizième Chaire : Alimentation	FALIU.
Botanique appliquée	
Agronomie	
Alimentation	

CHEFS DE TRAVAUX

Maladies Contagieuses	LAUTIE, Agrégé.
Pathologie Médicale - Législation Vétérinaire	LESCURE, Agrégé.
Anatomie Pathologique	GOULARD.
Pathologie chirurgicale	CAZIEUX.
Pathologie de la Reproduction	ROYAL.
Chimie	MILHAUD.

COURS COMPLEMENTAIRES
CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Radiologie	AUVERGNAT.
Droit vétérinaire	LINON.
Botanique	MORQUER.
Pisciculture	SECONDAT.
Agronomie	BRISEBOIS.
Economie Rurale	MONTANE DE LA ROQUE.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

A MES PARENTS

Bien faible gage d'une profonde affection ; en reconnaissance pour tous les sacrifices qu'ils se sont imposés.

A MA FIANCEE

Témoignage de mon amour

A MA SŒUR

A MON FRERE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRIEU

De la Faculté de Médecine de Toulouse

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SAURAT

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui nous a accueilli dans son laboratoire et nous a guidé avec tant de bienveillance durant la préparation de ce travail.

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRIZARD

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Chevalier de la Légion d'honneur.

Qui a bien voulu faire partie de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A MONSIEUR PENNEC,

Docteur Vétérinaire

Dont la haute compétence et l'amour de son travail furent pour nous le plus riche enseignement.

Qu'il soit assuré de notre grande admiration et de toute notre reconnaissance.

INTRODUCTION

Quel est le jeune remplaçant qui, à l'aurore de de ses tribulations, n'a pas fait ses premières armes sur la septicémie des veaux? Cette maladie « de choix » si nous pouvons ainsi nous exprimer, il aura vite appris à la connaître dans ses moindres détails : sa fréquence chez les jeunes élèves, sa symptomatologie caractéristique, son diagnostic facile, lui permettent de choisir un traitement dans le vaste éventail de la thérapeutique actuelle pour en assurer un pronostic favorable.

Et pourtant, au hasard de ses remplacements donc des régions parcourues, il aura des échecs. Devant cet état de fait il modifiera son traitement, il abandonnera tel sulfamide pour tel autre, tel antibiotique pour un autre, plus récent, plus puissant aussi. Mais toujours subsistera un certain pourcentage de mortalité. Et ce pourquoi ?

Il semble qu'il faille concevoir une extrême plasticité de la part des bactéries cause de tous ces maux. Elles sont capables de s'adapter aux conditions extérieures par des modifications rapides de leur métabolisme en raison même de leur vaste surface, aussi par ailleurs de leur extrême susceptibilité aux variations

ambiantes. Nous pourrons ainsi comprendre pourquoi tout nouvel antibiotique pourra avoir au début une action efficace en agissant facilement sur la cellule bactérienne pour y provoquer des troubles de son métabolisme. Mais sous l'influence de l'antibiotique la bactérie élaborera des enzimes dits adaptatifs ; il s'opèrera soit une véritable sélection de germes adaptables, résistants, soit une mutation. Cette adaptation pourra parfois se développer et devenir si stricte que l'antibiotique deviendra un métabolite essentiel à la croissance du germe, c'est ainsi que les bacilles tuberculeux streptomycino-résistants deviennent même streptomycino-dépendants. Depuis l'apparition de l'arsenal thérapeutique, des sulfamides et des antibiotiques jusqu'ici utilisés nous avons assisté à des résultats spectaculaires : il suffisait par exemple d'une centaine d'unités pour détruire *in situ* un staphylocoque. Puis peu à peu les staphylococcies deviennent de moins en moins facilement curables par la pénicilline. De même le méningocoque primitivement très sensible aux sulfamides est devenu résistant à cette thérapeutique.

Fort heureusement les recherches amènent la découverte d'antibiotiques nouveaux très actifs mais qui à leur tour, toujours de plus en plus nombreux, perdent leur efficacité à l'usage, nécessitant de nouveaux travaux de détection de produits efficaces, véritable travail de Pénélope.

Cependant les antibiotiques qui par eux-mêmes sont devenus inactifs, peuvent, associés, se montrer à nouveau assurés de propriétés bactériostatiques, voire bacté-

ricides, l'association synergique pouvant alors triompher d'une résistance acquise aux antibiotiques avant leur union [24].

Les bons résultats obtenus grâce à la Néomycine d'une part en médecine humaine dans le traitement des salmonelloses et des diarrhées infantiles, de l'autre en médecine vétérinaire dans les gastro-entérites bactériennes (Brown et Schirmer) [9] sur les salmonelloses à Arizona et Salmonella Dublin (Dickson) [12-13] nous ont poussé à reprendre ces études sur le veau. Nous avons pensé en outre que la néomycine, agent bactéricide par excellence, associée à la tétracycline surtout bactériostatique, pouvaient présenter avec cette dernière une action synergique. Cette synergie fut prouvée *in vitro* sur salmonella pullorum par des études de diffusion en gélose (Service des maladies contagieuses, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse), et également sur 3 souches d'E. Cols que nous avons étudiées et dont les résultats figurent dans notre 3e chapitre.

Donc, nous nous proposons d'étudier l'action de la néomycine et de la tétracycline associées sur les maladies infectieuses de jeunes veaux, sur les septicémies et les diarrhées. Pour cela nous disposerons de solutions injectables et de comprimés administrables par voie orale. La posologie en sera définie plus loin.

Notre étude est conçue selon le plan suivant :

Une première partie sera réservée à une brève considération sur les infection des nouveau-nés et des

jeunes veaux. Nous nous attarderons principalement sur les données étiologiques de ces infections.

Puis une deuxième partie sera consacrée aux antibiotiques utilisés, nous les étudierons séparément envisageant leurs propriétés et leurs applications premières dans le domaine vétérinaire outre celles que nous avons expérimentées.

Dans une troisième partie nous avons consigné nos travaux et nos observations personnelles, relevées au hasard de nos remplacements ; chaque cas sera étudié séparément. Ce chapitre sera précédé par ce que nous avons appelé notre « protocole thérapeutique » dont nous avons usé en tous les cas, cela à la seule fin d'éviter des redites fastidieuses.

De ces observations nous tenterons enfin de tirer une conclusion. Nous espérons au terme de cet exposé pouvoir remettre aux mains du praticien une nouvelle arme non pas radicale certes, mais réellement efficace pour remédier aux pertes subies par l'éleveur du fait de cette maladie toujours grave.

AVANT-PROPOS

La septicémie des veaux et la mortalité néonatale
Sa répartition
Ses répercussions économiques et financières

Depuis la fin de la deuxième guerre mondiale chaque recensement voit en France une augmentation démographique constante. Le cheptel bovin depuis aussi cette date suit un chemin parallèle. Actuellement en 1962, il atteint le chiffre de 18 500 000 têtes. Cette progression est due au fait des efforts déployés par les hygiénistes, zootechniciens, pathologistes qui mettent au point de nouvelles méthodes d'élevage, des rations alimentaires adaptées à chaque espèce animale, de nouveaux moyens de lutte contre les processus infectieux.

Cependant, en dépit des progrès énormes tant hygiéniques que thérapeutiques apportés par la civilisation, la mortalité néonatale demeure dans toutes les espèces un problème d'une redoutable actualité.

Quelle est donc la fréquence de la mortalité infantile ? En ce qui concerne l'espèce humaine, le taux

était pour 100 naissances vivantes, de 18,9 % en 1870, à l'époque moderne elle s'est abaissée progressivement, n'atteignant que 6,7 % en 1939 et 4,1 % en 1952.

Pour l'espèce animale nous ne possédons pas de statistiques aussi précises et nous devons nous baser sur de simples estimations.

Au XIX^{e} siècle, Girardot affirmait que les seules infections touchaient 20 % des nouveau-nés avec une mortalité de 70 à 80 %. Actuellement les taux sont bien inférieurs. Une très vaste enquête a été menée tout dernièrement en Grande-Bretagne par WITHERS sur la mortalité des veaux, enquête portant sur une période de 3 ans et un total de près de 10 000 sujets. En ce qui concerne les seules jumelles le taux de mortalité dans les six premiers mois est pour 100 naissances vivantes de 7,4 % avec une grande variation saisonnière et régionale, le taux variant du simple au double par exemple entre le Pays de Galles et l'Ecosse.

Cette mortalité néonatale est mise en relief par LOVELL et HILL en 1937, par HECTOR et ROWAT en 1946, par WITHERS, en 1952 qui montrent que la mortalité infantile chez le veau survient dans 55 % des cas au cours de la première semaine et dans 70 % des cas au cours des 15 premiers jours. C'est dire toute l'importance de cette période néonatale et l'intérêt des études qui s'y rattachent.

WITHERS a pu encore incriminer de façon certaine l'infection dans au moins 43 % des cas de mortalité infantile chez le veau et l'expérience quotidienne permet de considérer ce taux comme un minimum.

Répartition des affections septicémiques des jeunes veaux.

Elles s'observent dans tous les pays dont l'élevage est d'un niveau élevé, et leur importance augmente au fur et à mesure que les conditions d'entretien et de croissance des animaux s'éloignent des conditions naturelles.

Pour notre part, ayant effectué des remplacements dans des départements tels que le Finistère, le Morbihan, les Côtes-du-Nord, le Gers, le Tarn-et-Garonne, les Hautes-Alpes, nous avons constaté la plus grande fréquence de ces affections dans des régions franchement pauvres et déshéritées telles que le Morbihan et cela est dû sans doute aux pitoyables conditions hygiéniques dans lesquelles sont élevés les jeunes animaux, et dans des régions relativement aisées (Tarn-et-Garonne) qui produisent du « veau blanc » à partir de races spécialisées et améliorées (Limousines, Charollaises). Nous nous trouvions là en présence d'animaux pléthoriques pour leur âge, à la limite de la pathologie, veaux que l'on « poussait » par une quantité considérable de lait et d'aliments supplémentés, veaux cloîtrés dans le coin le plus sombre de l'étable, la lumière ayant pour effet disaient les éleveurs pourtant avertis de produire chez les veaux une « viande rouge ».

La répercussion économique et financière est importante.

Qu'il nous soit permis de donner quelques chiffres :

Nous avons vu sur certains marchés de la région Auchoise en particulier pas moins bien souvent de 200

à 300 veaux que les éleveurs et commerçants distinguent en deux classes :

Des veaux âgés de 3 à 4 mois n'ayant reçu comme alimentation que du lait par ailleurs de plusieurs femelles, et pesant entre 150 à 200 kilogs, estimés pour les catégories « extra » 80 000 anciens francs et plus.

Les veaux de 4 à 10 jours enlevés à leur mère après l'ingestion du colostrum estimés entre 14 000 et 17 000 anciens francs. Ces veaux, après la vente, sont destinés à d'autres femelles laitières pour être « poussés » jusqu'à trois mois, et être abattus, leur poids optimum atteint.

Le problème est important et mérite l'attention qu'on lui porte. Voyons-en donc les données pathologiques pour aborder ensuite la thérapeutique proprement dite.

PREMIÈRE PARTIE

LA SEPTICEMIE DES JEUNES VEAUX

I. — DÉFINITION.

Les affections décrites sous le nom collectif de septicémie des nouveau-nés sont des maladies infectieuses aiguës provoquées par certaines espèces bactériennes, différentes suivant le cas, avec intervention éventuelle d'un virus et qui se manifestent soit sous forme de septicémie pure ou toxémie, soit sous forme de lésions organiques survenues par métastases.

II. — HISTORIQUE.

En 1316, André DUCHESNE, dans son « Histoire de l'Angleterre » signale l'apparition de cette affection.

SCKEKIM, en 1711, dans son livre « Constitutio Epidémica », la qualifie de maligne pour bien en caractériser la gravité.

TOGGIA, en 1783, plus tard GELLÉ en 1839, dans sa « Pathologie Bovine » attribuent cette maladie soit

à des mauvaises digestions, soit à la qualité défectueuse du lait causée par l'ingestion de certaines plantes ciguës, ail sauvage, renoncule... ou bien par un travail excessif de la mère. Gellé montre que la maladie est moins fréquente dans les étables bien tenues.

Delafond, en 1884, signale sa contagiosité.

Franck lui attribue une cause infectieuse.

Guttman, en 1844, ouvre l'étude bactériologique.

Les travaux se succèdent jusqu'à nos jours. Citons les noms tels que Galtier, Noccard, Moussu, Cadéac...

III. — Etiologie.

A) *Le problème microbien : causes déterminantes :*

La flore microbienne pathogène intervenant dans cette maladie est considérable et en rapport avec des sources d'infection multiples, le microbisme des étables, les modes d'infection particuliers.

Lowell et Hugues effectuant l'examen bactériologique systématique de 100 veaux morts rendent responsables :

Le colibacille seul (37 cas) ou associé (6 cas).

Les Corynebactérium pyogène (12 cas).

Les pasteurella, le staphylococcus aureus et le Streptocoque hémolytique (11 cas).

Brown dans 12 cas d'entérite isolait :

2 foi des Salmonella (S. Bredney et S. Dublin).

5 fois Escherichia coli.

6 fois des Proteus (vulgaris, morgani, mirabilis).

2 fois Arizona.

9 fois Pseudomonas aeruginosa.

2 fois l'Entérocoque.

Des études bactériologiques et sérologiques récentes soulignent le rôle essentiel, indubitable du colibacille.

Puis vient la Pasteurella (P. multocida) responsable surtout de pleuropneumonies.

Rôle déterminant aussi des Salmonella avec comme agent principal Salmonella entéritidis variété Dublin (Dickons) [13]. Intervention fréquente aussi celle du Streptocoque.

Plus rares sont les infections à corynebactérium pyogènes, à staphylocoques. Les anaérobies peuvent éventuellement entraîner des enzooties de dysenterie.

Notons aussi la possibilité de septicémie à Brucella à certaines néorickettsies chez le veau nouveau-né.

Les virus à leur tour sont mis en cause. Ils agissent par une action préparatrice avec lésion primitive de l'intestin et rendent l'animal réceptif aux bactéries dont certaines apathogènes citées plus haut (colibacille). Plus. des expériences montrent même que le virus provoque après quelques jours d'incubation un faible catarrhe intestinal puis une septicémie suivie de bronchite et broncho-pneumonie.

C'est Hupbauer qui, en 1937, constata l'existence d'un tel virus chez le veau. Les recherches primitives de Lamont et Kerr, en 1939 viennent appuyer cette constatation. Hars de son côté isola à plusieurs reprises le virus de Newcastle dans des veaux morts de pneumonie. Corrélativement on a montré également que le virus de l'encéphalitè infectieuse des équidés pouvait être rendu responsable d'infection du veau. [23]

Depuis 1950, la littérature anglo-saxonne abonde en publications sur l'origine virienne des maladies infectieuses du bétail. Les travaux d'Olafson [26] et ses collaborateurs, Pritchard [28, 29] et ses collaborateurs, Brown [10] et ses collaborateurs ont mis en évidence l'intervention effective indubitable des ultra-virus dans les affections des bovidés.

Dans cet ordre de faits, nous classerons d'abord les intervenant dans ce que Vergé et Quinchon [37] ont appelé le complexe de la « Maladie Muqueuse » et qui correspond au syndrome « Mucosal disease » des auteurs américains. Ce syndrome est relaté sur des bovins de tous âges, mais plus fréquemment il faut le dire, sur des animaux dont l'âge varie entre 8 et 14 à 16 mois. Toutefois les très jeunes animaux ne sont pas épargnés, nous ne sortons donc pas ici du cadre de notre étude.

Dans ce syndrome, on doit distinguer selon Goret et Pilet [16] au moins deux groupes de maladies :

les maladies affectant plus particulièrement le tractus respiratoire ;

les maladies affectant essentiellement l'appareil digestif.

Les différents syndromes respiratoires qui déroutèrent d'abord les cliniciens et les chercheurs par leur confusion et leur imbrication peuvent être groupés en une seule et même affection : la rhino-trachéite infectieuse bovine, maladie infectieuse virulente, contagieuse, et inoculable due à un ultra-virus spécifique isolé par Madin et York [22] en 1956, elle atteint les bovins exclusivement, semble-t-il, et ceux-ci montrent une sensibilité beaucoup plus grande quand ils sont âgés de quelques mois à deux ans et demi.

Quant aux affections touchant le tractus digestif il apparaît actuellement qu'il faille rapporter à l'intervention virienne les affections suivantes :

1° La « Mucosal disease » proprement dite, caractérisée cliniquement par de la fièvre et de la diarrhée, anatomiquement par des lésions congestives et ulcératives de la muqueuse digestive et de la leucopénie.

2° Les entérites à virus des bovins : elles font suite à l'agression de l'organisme par un ultra-virus spécifique le virus Diarrhéa. Sur ce point ne s'accordent pas tous les auteurs.

En effet, l'accord n'est pas encore établi sur l'identité étiologique des syndromes décrits. Certaines souches viriennes responsables ont été isolées dans l'Etat du Maine, de l'Indiana, de New-York, aux Etats-Unis, et si le virus du Maine et de New-York sont semblables immunologiquement il n'en va pas de même du virus de New-York et de l'Indiana, comme l'ont prouvé des tests d'immunité croisée.

Toutefois, les points de vue semblent concorder si l'on fait de ces virus des types différents d'une même souche.

Une part de notre étude doit être réservée à ces virus que les auteurs américains appellent « orphan viruses » ou virus orphelins : orphelins car on ne peut les rattacher à un groupe où ils auraient des parents proches. En effet, doués d'un pouvoir cytopathogène en culture de tissus, ces « orphan viruses » ne peuvent encore se réclamer d'aucune parenté parmi les virus des maladies spontanées connues chez l'homme ou les animaux et restent incapables d'entraîner des lésions importantes dans les organismes vivants.

Les virus orphelins furent d'abord isolés de l'intestin de l'homme et sont connus sous le sigle ECHO (Entéritie Cytopathogenic Human Orphan Viruses), c'est-à-dire virus orphelins humains entéritiques cytopathogènes. Ils sont susceptibles de manifester un certain pouvoir pathogène chez le jeune enfant et seraient proches des virus humains du groupe Coxackie.

Or, on connaît maintenant des virus orphelins animaux isolés de l'intestin, entre autres des bovins : par analogie aux virus humains on les a appelés virus ECBO (Entéritic Cytopathogenic Bovin Orphan Viruses). On s'est interrogé sur leur signification, sur les conséquences éventuelles de leur présence, et l'on peut se demander avec juste raison si ces virus latents, endormis pour ainsi dire, à la faveur d'influences défavorables pour l'hôte, n'iraient pas causer chez lui et à eux seuls, un état morbide.

En outre, ne sommes-nous pas en droit de nous demander si ces virus ne sont pas à l'origine d'actions débilitantes initiales responsables de la « sortie » des bactéries jusqu'ici considérées par les auteurs comme des entités bien définies telles que Streptococcies, Pasteurelloses, Salmonelloses, Brucelloses (GORET, JOUBERT et PILET) [15].

En conclusion, un point est saillant, c'est le manque de spécificité des infections du jeune veau, les germes sont, pour reprendre les termes du Professeur BERTRAND [3], des profiteurs d'occasion, ceux qui se trouvent sur place envahissent la proie facile que constitue l'organisme jeune.

Et déjà, ces simples données nous permettent de comprendre ce qu'il faut entendre par les termes de septicémie des veaux : passage des germes multiples dans le torrent circulatoire allant créer des troubles morbides variés en rapport avec l'organe atteint, et d'autre part nous laissent entrevoir l'importance des facteurs prédisposants et occasionnels.

Toutefois, il apparaît indubitable que si les types d'infection peuvent être extrêmement variés, en fait une certaine électivité microbienne existe pour chaque espèce animale. Ce fait est lié à la réceptivité de chacune de ces espèces et au mode de pollution habituel du milieu, cela nous amène à considérer les sources d'infection.

Sources d'infection. — C'est là tout le problème du microbisme ou peuplement microbien des étables. Nous ne pouvons nous attarder sur cette question tant elle est vaste mais signalons dès maintenant le rôle joué par

l'habitation elle-même, véritable réceptacle microbien. Pensons à ces « crèches », aux ouvertures étroites, aux murs irréguliers et où l'on marche sur une épaisse couche de fumier évacué que lorsqu'on a besoin de lui. Cette litière souillée de déjections de toutes sortes abrite la flore microbienne que l'on rencontre dans les affections touchant les sujets qui la piétine journellement.

Mais cette pollution est entretenue par les animaux vivants eux-mêmes, car quelle est l'étable qui ne renferme pas d'animaux présentant soit une affection digestive ou respiratoire, urinaire, mammaire ou génitale? La pollution est pratiquement permanente. Nous ne comptons pas évidemment les nouveau-nés infectés eux-mêmes, sources de matières virulentes et par là d'infection pour leurs congénères.

B) *Causes favorisantes :*

Dans les premiers jours de la vie, la mort des veaux par septicémie est surtout un fait maternel : elle est due en effet à une faiblesse constitutionnelle du nouveau-né.

Des mères porteuses de Brucella peuvent mettre bas à terme mais donnent naissance à un veau qui meurt au bout de quelques jours. L'action des brucelles se révèle par une faiblesse constitutionnelle du jeune éminemment réceptif aux bactéries de toutes sortes : également celle de vibrio fœtus qui procède elle aussi de façon semblable.

L'alimentation pauvre, irrationnelle, insuffisante des mères peut être aussi à l'origine d'un tel fait. Pauvreté de la ration en protéines, avitaminose A sont autant de facteurs prédisposants. De même, le manque de sels minéraux, et, le Professeur LESBOUYRIES a montré l'importance des cathions tels que le calcium et le magnésium dont les taux trop faibles se traduisent par l'apparition chez le jeune de certaines formes de rachitisme congénital. Signalons aussi toute l'importance des oligo-éléments tels que le fer, le cuivre, le zinc, le cobalt qui, en proportions insuffisantes, rendent impossible la synthèse de certaines substances telles que l'hémoglobine par exemple.

Dans les causes prédisposantes intervient, en outre, l'importance des troubles diététiques. Les déchets formés après la fermentation anormale du lait ramollissent la couche épithéliale de la muqueuse de l'estomac et de l'intestin et facilitent ainsi la pénétration des bactéries les plus diverses dans la profondeur des tissus. Ainsi le lait de mères atteintes de mammite, l'alimentation artificielle avec du lait cru malpropre, mal pasteurisé, servi dans des récipients bien trop souvent souillés, provoquent l'apparition de déchets toxiques élaborés par les germes qui y pullulent.

Des causes chimiques ont été aussi incriminées. Elles tiennent à l'alimentation de la mère. Certains aliments altérés produisent des substances de déchets qui passent dans la circulation, viennent se concentrer dans le lait, provoquant des accidents digestifs chez le jeune.

D'autres causes de moindre importance, peuvent occasionnellement intervenir :

Elles peuvent être d'ordre mécanique : on a remarqué que des parts laborieux, traînant en longueur, pouvaient entraîner soit des processus de dévitalisation chez le jeune, soit un certain degré de « noyade » chez ce dernier. En effet, les enveloppes fœtales déchirées sous l'effet des tractions, des efforts, laissent le liquide amniotique entourer le produit de la conception. Une partie de ce liquide est inhalé, il s'ensuit un certain encombrement des bronches avec création de petits foyers inflammatoires.

Ce fait peut se traduire dans les 2 ou 3 jours qui suivent par un état morbide avec atteinte broncho-pulmonaire.

Les causes physiques ont été mises en cause : les grandes variations de la température ambiante, une trop grande chaleur comme un refroidissement brutal agissent dans le sens d'une diminution des résistances de l'organisme.

IV. — Pathogénie.

Le milieu utérin maternel est aseptique et constitue une excellente protection du fœtus qu'il porte. Mais cela à la condition toute évidente que la mère ne soit pas infectée. Considérons à la limite que la vie du jeune est divisée en deux périodes, l'une embryonnaire et intra-utérine, l'autre extra-utérine.

Période intra-utérine.

Pendant la phase fœtale, l'infection est conditionnée par la présence d'agents pathogènes dans le sang de la mère. Au stade initial de la conception, une maladie peut-elle frapper les gamètes mâles ou femelles à l'image d'un ovule de poule hébergeant Salmonella pullorum? A notre connaissance, cela n'existe pas chez les mammifères. L'infection intervient seulement quand les enveloppes fœtales sont formées et en place. Les germes, alors, traversent le placenta, le mécanisme est du reste mal connu mais il existe effectivement. Citons ce fait expérimental de KITT qui injecte 2 cm^3 de culture de colibacilles virulents dans la veine d'une vache ; huit jours après, naît un veau atteint de diarrhée avec présence de colibacille dans le sang.

Ainsi l'embryon peut s'infecter par voie diaplacentaire surtout par des Brucella, mais aussi des Listeria, des Vibrions, des Streptocoques, des Salmonella, des Leptospires. Il y aurait alors un certain degré d'endométrite avec décollement de villosités choriales ou rupture de ces dernières, ouverture d'un vaisseau fœtal dans le sang maternel, réalisant une véritable anastomose septique. En cas de décollement placentaire, ce veau mal nourri naîtra débile, chétif, exposé à tous les agents agressifs extérieurs, ou il naîtra infecté et présentera des symptômes déjà quelques heures après sa naissance.

Période extra-utérine.

C'est le stade d'autonomie physiologique et anatomique, l'infection se réalisera par les voies digestives et ombilicales surtout, peut-être par la voie respiratoire.

Les bactéries sont ingérées « per os » ; il peut ne pas y avoir à proprement parler de septicémie ou bactériémie car les hémocultures se révèlent négatives, mais seulement une pullulation bactérienne dans la lumière intestinale. La lyse d'une grande partie de celles-ci provoque la libération de produits toxiques, vraisemblablement d'endotoxines qui causent une entérite d'où la résorption rapide avec des symptômes généraux graves de toxémies et de déshydratation. Ce processus peut être rapproché de celui qui provoque la toxicose infantile bien connue des pédiatres. D'autres fois, les germes pénétrant dans la muqueuse de l'intestin grêle gagnent les ganglions mésentériques et enfin la circulation. Les pénétrations pourront se faire très rapidement, il y aura septicémie avec entérite ultérieure.

L'infection peut débuter aussi dans le tronçon ombilical. Les germes gagnent alors par les veines ombilicales, la circulation sanguine sans provoquer de lésions dans le tissu du cordon lui-même. Dans d'autres circonstances, les bactéries se multiplient d'abord dans le thrombus des veines ombilicales, déclenchent une inflammation dans les parois des veines, ainsi que dans les tissus avoisinants et ne pénètrent dans la circulation sanguine que plus tard. Chez le ruminant, les bactéries suivent le courant sanguin d'une part par le

canal d'Arantius, de l'autre par la veine-porte vers la veine-cave postérieure et gagnent la circulation générale.

Par la voie respiratoire, l'infection est sans doute possible, mais à ce jour, aucune publication, aucune expérimentation n'a été faite à ce sujet à notre connaissance.

Le germe a donc pénétré dans l'organisme fragile du jeune. Comment celui-ci va-t-il réagir à l'agression? Deux facteurs seront primordiaux: la virulence du germe et la résistance propre organique de l'animal.

Les germes sont très virulents et l'organisme peu résistant, la diffusion sera rapide, sidérante, provoquant une septicémie mortelle au bout de 10 à 12 heures sans signes distincts, mis à part la fièvre élevée dans les premières heures, et l'état de stupeur, de typhos où se trouve plongé l'animal.

Des germes, par contre, peu virulents colonisent sur place et provoqueront un catarrhe intestinal avec une omphalite qui évoluera vers l'abcès que le praticien aura à ponctionner.

S'ils sont très abondants, l'organisme présentera une bactériémie légère mais continue, l'évolution sera lente, nous assisterons à un dépérissement progressif de l'animal qui mourra au bout d'un certain temps, atrepsique, épuisé. L'autopsie révèlera des abcès métastatiques multiples, localisés en divers points de l'organisme, au niveau du foie, des reins (cortex rénal) des ganglions médiastinaux et mésentériques, le poumon, le cerveau. Ce sont là des lésions typiques de la pyohémnie.

V. — Symptômes.

Les premiers symptômes peuvent déjà apparaître quelques heures après la naissance de l'animal, mais le plus souvent vers le 2e ou le 3e jour, de toutes façons, pendant la première semaine, le temps d'incubation n'est long que dans le cas à évolution insidieuse, avec métastase.

La forme toxémique et septicémique se manifeste soit sous forme suraiguë, soit sous forme aiguë.

Forme suraiguë : on constate seulement une fièvre élevée, une forte diarrhée, parfois de l'hématurie. L'état des animaux s'aggrave rapidement et ils meurent à la fin du premier jour. On ne voit généralement pas de lésions sur le cordon ombilical.

Forme aiguë : on note également des symptômes généraux avec fièvre et diarrhée. C'est alors que l'on parle de la « diarrhée des nouveau-nés ». Dès l'élévation de la température, les animaux cessent de têter, sont très abattus et restent longtemps couchés. La diarrhée ne se manifeste que le lendemain, les matières fécales deviennent de plus en plus liquides d'abord muqueuses, puis ressemblent à de l'eau salée, de couleur jaunâtre ou blanc grisâtre, souvent mousseuses : elles contiennent parfois des traînées sanguinolentes. Leur odeur est d'abord acide, puis très putride. L'évacuation des matières fécales peut être douloureuse et accompagnée occasionnellement de coliques : vers la fin de la maladie, il peut y avoir de l'incontinence.

Dans une partie des cas, le tableau pathologique débute par l'inflammation du tronçon ombilical qui est tuméfié et douloureux, parfois même bosselé par la présence d'abcès, l'orifice de l'anneau ombilical laisse suinter un exudat purulent ou putride.

Dans les cas mortels, la température diminue brusquement à l'approche de la mort ; à l'occasion, il y a même hyperthermie ; la respiration devient difficile et superficielle, les battements cardiaques rapides et faibles. Finalement, les animaux épuisés, meurent dans le coma.

La forme aiguë peut aussi se terminer par une guérison définitive, mais souvent les symptômes généraux sont compliqués par des métastases, les signes aigus disparaissent alors progressivement et le processus devient plus chronique. Les formes évolutives se manifestant par des métastases se développent souvent très insidieusement. La phase aiguë du début de la maladie peut être tellement discrète que l'attention ne s'y arrête pas. Dans ce cas, on a l'impression que la localisation organique, métastatique constitue l'essentiel de la maladie.

La forme pathologique accompagnée de métastase peut se signaler par des symptômes très variés suivant l'organe atteint. Ce sont le plus souvent des lésions pulmonaires et articulaires qui attirent l'attention.

Les arthrites apparaissent parfois très tôt, exceptionnellement dès le premier jour de la vie, mais en général, la 2^{e} ou 3^{e} semaine. Les articulations deviennent douloureuses, les animaux ne se déplacent pas volon-

tiers ou seulement en boitant (« paralysie ») des nouveau-nés). ensuite certaines articulations, surtout celle du tarse et du genou se tuméfient et s'entourent d'une infiltration séreuse. L'arthrite peut disparaître plus tard, mais généralement, elle devient, au contraire, de plus en plus grave, et finalement les articulations s'ouvrent. Les fistules laissent couler un exudat séro-purulent chargé de débris tissulaires ou de particules de cartilage.

La localisation pulmonaire débute par une toux douloureuse et une respiration rapide. L'auscultation du thorax révèle des bruits entarrhaux et parfois même, un bruit de souffle tubaire. Dans les cas accompagnés de pleurésie et de péricardite, on entend aussi des bruits de frottements et enfin une certaine matité dans la partie inférieure du thorax.

La raideur de la nuque, la torpeur, les contractures musculaires et les mouvements involontaires ainsi que la paralysie résultent de la formation d'abcès dans le système nerveux central. L'état douloureux de la région rénale, la voussure du dos, les mictions fréquentes, la présence du pus dans l'urine sont des signes d'abcès rénal.

Donc, quand on parle de septicémie du veau, on ne doit pas séparer la forme digestive, la forme pleuro-pulmonaire, la forme articulaire. Il faut considérer une évolution dans le temps : la maladie commence toujours suivant un mode aigu avec des symptômes généraux graves de la fièvre, de la diarrhée, puis il y a guérison ou complication avec métastase, mais l'évolu-

tion en est plus longue, plus étirée dans le temps. Les complications sont même souvent très décalées par rapport à la bactérimie première. Cette maladie au fond est bien caractérisée, bien typée et les stades en sont nets. Le terme de septicémie est celui qui a prévalu et cela justement.

VI — Pronostic.

Avec l'avènement des thérapeutiques modernes, dans la majorité des cas, la maladie septicémique des veaux voit une issue favorable. Dans les cas aigus, la maladie dure en général 2 ou 3 jours, mais parfois 24 heures seulement et exceptionnellement 10 jours. Le pronostic dans certains cas est d'autant plus favorable que les symptômes apparaissent plus tard après la naissance et que l'évolution est plus lente.

Notons cependant que parmi les lésions organiques formées par les métastases ce sont les lésions pulmonaires qui ont l'évolution la plus défavorable : par contre les arthrites menacent moins la vie de l'animal.

VII. — Anatomie Pathologique.

Les muqueuses de la caillette et de l'intestin grêle sont congestionnées. Ces parties du tube digestif renferment un mucus grisâtre et présentent éventuellement des pétéchies au sommet des plis. L'odeur dégagée devient vite fétide. Le péritoine est le siège d'arborisations vasculaires avec épanchements légèrement rougeâ-

tres. Les ganglions mésentériques présentant toujours une tuméfaction aiguë et peuvent même contenir des petites pétéchies.

La rate peut être normale ou hypertrophiée. Les vaisseaux du tronçon ombilical sont souvent intacts et renferment un caillot, normal même si l'infection s'est produite par cette voie ; dans d'autres cas, le tronçon ombilical est tuméfié et on peut faire sortir du pus ou un exudat putride par pression de l'anneau ombilical et des vaisseaux. Les veines ombilicales sont remplies sur toute leur longueur ou dans certaines parties de caillots décomposés, de couleur roussâtre ou brun sale, éventuellement putrides.

Lorsque l'évolution est métastatique, on trouve souvent en plus des lésions ombilicales ci-dessus décrites, une inflammation séro-fibreuse ou purulente des articulations, principalement dans celle du tarse ou du coude. Dans les articulations tuméfiées, on découvre un exsudat épais contenant des débris de fibrine ou de pus. Enfin, la membrane synoviale interne est rouge, la surface des cartilages est irrégulière et montre parfois même des érosions.

L'appareil respiratoire aussi est riche en lésions : les bronches, grosses ou petites sont fréquemment remplies de mucus spumeux. Les foyers de pneumonie sont ou bien en blocs plus ou moins vastes ou bien petits et disséminés dans toutes les régions du poumon. Les plèvres sont congestionnées, presque toujours on remarque la présence d'un liquide citrin, liquide que l'on retrouve

dans le péricarde lorsque la maladie a duré une dizaine de jours.

Des abcès métastatiques s'observent souvent dans le foie ainsi que dans les ganglions péribronchiques, médiastinaux et mésentériques, dans le cerveau et dans les reins.

Dans les cas suraigus, on ne trouve que des lésions assez peu nettes de toxémie, de septicémie : dégénérescence protéinique des organes parenchymateux, catarrhe aigu des muqueuses, hypertrophie très évidente des ganglions lymphatiques.

VIII. — Diagnostic :

Le diagnostic n'offre pas de difficulté. Il est basé sur les signes généraux graves, sur la fièvre, la diarrhée et cela dans les premiers jours de la vie.

Mais un diagnostic étiologique précis nécessite, évidemment l'intervention du laboratoire.

En cas de diarrhées, elle est à séparer d'entérites d'origine alimentaire où l'on n'observe pas de signes généraux graves.

Le diagnostic de la forme métastatique peut être facilité par la présence simultanée de lésions du cordon ombilical, mais en l'absence de celle-ci, l'arthrite et la pneumonie à évolution lente et les données de l'anamnèse (symptômes généraux fébriles préalables et diarrhée) peuvent déjà le faire suspecter.

IX. — Prophylaxie :

Vu le rôle particulier de la réceptivité dans l'évolution de la maladie, il faut d'abord supprimer les causes favorisantes.

On y parviendra par une observance très stricte de l'hygiène alimentaire :

— Nourriture rationnelle, équilibrée de la mère, apport suffisant en protéines, vitamine A et sels minéraux.

Alimentation aussi intelligemment impartie aux jeunes animaux : têtées régulières, quantitativement satisfaisantes, suppléments distribués avec discernement.

Il faut aussi empêcher l'infection. On ne saurait trop insister sur la propreté des étables qui devra être permanente : litière fraîche, désinfection du sol fréquente par des antiseptiques, conditions optima de température constante et d'aération.

Il sera bien aussi de prévoir un box d'accouchement pour l'isolement des mères pour la mise-bas. Le nouveau-né isolé ainsi avec sa mère sera traité avec la plus grande propreté possible.

Dans un but prophylactique on a également conseillé l'immunisation des nouveau-nés et des mères La valeur de cette méthode est discutable, et a été reconnue d'aucune utilité pour bon nombre d'auteurs, l'absolu manque de spécificité étiologique en est sans

nul doute la cause. Ainsi, on emploie pour l'immunisation active des vaccins inactivés par la chaleur, l'acide phénique ou le formol. On vaccine plusieurs fois, soit le nouveau-né, soit encore les mères en gestation dans le but d'obtenir la transmission de leur immunité au nouveau-né par le colostrum.

Les jeunes animaux peuvent être aussi protégés par l'immunisation passive à l'aide de sérums polyvalents de chevaux hyperimmunisés.

X. — Traitement :

Nous ne nous étendrons pas sur ce chapitre car la deuxième partie de notre exposé est consacrée entièrement à la thérapeutique. Disons que tous les antibactériens des plus anciens jusqu'aux plus récents, ont été essayés et par toutes les voies tant orales et générales que locales. Signalons plus près de nous le traitement des entérites diarrhéiques par des injections intrapéritonéales de solutions d'anesthésiques locaux tels la novocaïne ; la chimiothérapie moderne offre un éventail de médicaments si variés et il faut le dire si actifs, que même un résumé succinct des substances employées nous entraînerait bien trop loin.

Conclusion :

Nous venons de voir, et ce, nous nous en excusons, de très loin, que la septicémie des veaux est une maladie infectieuse, due à une flore polymicrobienne présentant des degrés quant à sa pathogénéicité. C'est une

affection fréquente chez les jeunes, importante par son étiologie qui touche à tous les domaines tant bactériens purs, immunologiques, physiologiques, zootechniques, c'est une maladie par ailleurs grave et qui par son manque de spécificité étiopathogénique pose bien souvent de graves problèmes de thérapeutique.

Ces problèmes, nous avons tenté de les résoudre en usant de l'action synergique de deux antibiotiques : la Néomycine et la Tétracycline.

La seconde partie de notre ouvrage est réservée à l'étude détaillée de ces deux substances. Les résultats que nous avons obtenus sont consignés dans nos observations personnelles faites sur 38 veaux, ils justifient l'étude que nous leur avons consacrée dans la troisième partie.

Deuxième Partie

LA NEOMYCINE — LA TETRACYCLINE LEUR SYNERGIE

Chapitre Premier

La Néomycine — Ses propriétés.

La Néomycine est un antibiotique d'origine fungique isolé des cultures d'un actinomyces: Streptomyces fradiæ. Découverte 5 ans après la Streptomycine (1944) dans le même laboratoire de New-Jersey par le même chercheur Waksman [38-39] et à partir d'une souche voisine, elle n'est pas sans présenter avec celle-ci de nombreuses analogies.

Propriétés physico-chimiques.

Elle n'est pas une entité simple, mais répond à trois (et peut-être davantage) substances chimiques, on a isolé de ce complexe:

— La Néomycine A : très diffusible, de très faible activité et sans intérêt en thérapeutique. On l'a identifiée à la Néomycine obtenue par hydrolyse acide du produit brut.

— La Néomycine B : l'activité thérapeutique en est très élevée. Les préparations commerciales en contiennent plus de 90 %. C'est un composé basique, elle donne en présence d'acides minéraux des sels amorphes très solubles dans l'eau. En présence d'acides organiques au contraire des sels peu solubles. On l'utilise surtout sous forme de sulfate.

— La Néomycine C : sa séparation avec la néomycine B est très difficile. Elle ne présente d'ailleurs avec celle-ci pas de différence sensible quant à l'activité antibiotique et la toxicité.

Les Néomycines B et C renferment chacune une molécule de néamine de formule probable $C_{12}H_{26}N_4O_6$. Elles sont des isomères et leur formule serait d'après les derniers travaux de Fad : $C_{23}H_{48}N_6O_{13}$.

Solubilité.

Très soluble dans l'eau et dans les solutions de chlorure de sodium isotanique, elle est par contre insoluble dans les solvants organiques. Elle conserve pratiquement toute son activité dans les véhicules médicamenteux utilisés.

Le pH d'une solution à 0,05 g/cm^3 est compris entre 5,6 et 7,6.

Stabilité.

La Néomycine est relativement stable entre pH_2 et pH_9.

En solution neutre, elle est thermostable ; conservée 6 mois à 37°, il n'y a pas de perte de puissance bien que la coloration ambrée de la solution fonce progressivement. Elle résiste également à de grandes variations de température.

Sous forme anhydre, le sulfate est stable au moins douze mois à la température ordinaire. Les solutions aqueuses sont remarquablement stables si on les compare à celles de la plupart des antibiotiques. Les pommades (glycol, vaseline) conservent leur activité pendant de longues périodes ; dans ces pommades, elle peut être associée sans inconvénient aux antibiotiques tels que la Bacitracine, Pénicilline.

Unités.

L'unité utilisée est l'unité Waksmann [39] : c'est la quantité minimum inhibant la croissance d'une souche standard d'Escherichia coli dans les conditions expérimentales définies par l'auteur.

1 mg de sulfate de Néomycine correspond à 200 unités.

1 g de Néomycine base correspond à 1,50 g de sulfate de Néomycine.

Spectre antimicrobien de la Néomycine.

Nous avons établi à la faveur des divers travaux effectués sur cette question le tableau ci-dessous :

GERMES	CONCENTRATIONS INHIBITRICES EN U./CC		
	Limite inf.	*Limite sup.*	
A. aerogenes	0,6 0,25	25 0,6	++
B. anthracis	0,16	2,0	++
B. subtilis	0,08	0,3	++
Brucella abortus	1,0	2,5	++
Brucella melitensis	0,6	2,5	++
Brucella suis	0,3		
Clostridia		> 100	0
Clostridium perfringens	30	> 100	0
Corynebacterium diphteriæ	0,16 0,16	> 100 1,0	+
E. coli	0,3 0,4	50 3,1	+
H. influenzæ	1,2 1,25 1,3	3,0 > 100 2,5	+
K. pneumoniæ	0,3	3,0	++
P. pestis	0,7	1,25	++
Proteus sp.	0,6	> 50	+
Proteus vulgaris	1,0	5,0	++
Pseudomonas æruginosa	8	30	++

Salmonella paratyphi .	0,31	20	++
Salmonella schottmülleri	0,5	0,7	++
Salmonella typhosa ...	0,3	5,0	++
Shigella sp.	0,31	20,0	++
Shigella paradysenteriæ	0,3 0,25	3,0 0,5	++
Staphylococcus aureus.	0,83 0,156	100 0,625	+
Streptococci alpha	0,03	100	+
Streptococci beta	0,5	50	+
Streptococci fæcalis ...	5,0	50	+
Vibrio choleræ	0,07	50	+
Mycobacterium avium .	0,1	0,3	++
Mycobacterium tuberculosis	0,03	2,5	++
Mycobacterium H 37 Rv			
Mycobacterium H 37 Rv streptomycino résist. .	0,2	1	++
Entamœba histolytica .	12,5	50	+
Champignons pathogènes		100	0
Virus		100	0

Dans ce tableau :

0 = insensible.

\+ = sensible avec parfois quelques résistants.

++ = toujours très sensible.

Activité antibactérienne.

La Néomycine a un très large spectre antibiotique. active contre un grand nombre de bactéries, elle n'a cependant aucune propriété virale ou antifungique.

Notons son activité vis-à-vis de quelques-uns de ces micro-organismes.

Chez les grams négatifs.

Elle est active contre la majorité de ces germes. Le colibacille est généralement assez sensible. Parmi les proteus et pseudomonas, certaines souches sont assez sensibles. Les Brucella et Salmonella sont assez ou très sensibles.

Chez les grams positifs.

Les micrococcus pyogènes et les bacilles sporulés sont très sensibles.

Les Streptocoques et Pneumocoques ont une sensibilité très variable.

Notons la très faible sensibilité des germes anaérobies (en particulier Welchia perfringens).

Chez les acido-résistants.

Le bacille tuberculeux est très sensible à cet antibiotique.

Les tableaux suivants indiquent les concentrations inhibitrices pour les germes les plus courants.

Activité « in vivo ».

L'activité contre les germes très divers que l'on observe *in vitro* se retrouve *in vivo*. Elle n'est pas inactivée par les bactéries ni les produits de leur croissance d'où la persistance de son activité en présence du pus ou des germes de pus. Elle est stable en présence des ferments digestifs d'où des modifications rapides de la flore intestinale quand elle est administrée *per os*. Enfin elle est le plus souvent l'agent efficace contre les Staphylocoques des infections cutanées chez l'homme tout au moins, car ici la concentration au centimètre cube ne joue pour ainsi dire pas.

Mode d'action.

La Néomycine est bactériostatique et bactéricide, la dose bactéricide est voisine de la dose bactériostatique et l'activité est plus rapide avec les fortes concentrations. En d'autres mots, la concentration qui inhibe la croissance de bactéries est de plus suffisante pour les tuer, d'où l'avantage de ne pas favoriser outre mesure l'apparition des germes résistants.

Toxicité.

C'est là un chapitre d'une grande importance car, et par le seul fait de sa toxicité élevée la Néomycine

faillit tomber dans l'oubli, comme le fait et pour la même raison beaucoup d'antibiotiques journellement découverts. Elle cause des accidents graves d'ordre purement toxique ce qui a pendant longtemps interdit son utilisation par voie parentérale.

Nous distinguerons :

1° *La toxicité aiguë :* chez la souris et le rat, les injections faites avec le produit purifié par les diverses voies ont permis d'établir le tableau suivant :

	Souris	*Rat*
Voie intra-veineuse D L 50 .	40.60 mg/kg	
Voie intra-péritonéale D L 50	275 »	
Voie intra-musculaire D L 50	—	500.600
Voie sous-cutanée D L 50 ...	400.500	
Voie pérorale D L 50	—	>10.000

Chez le chien, la dose de 66 mg/kg entraîne la mort en 6 à 10 jours et on note des lésions de dégénérescence hépatique et rénale avec nécrose des tubes contournés.

La dose de 100 mg kg amène la mort avec hypoazotémie et lésions graves.

2° *La toxicité chronique :* à des doses moins élevées interviennent des accidents rénaux et des troubles cochléo-vestibulaires par lésions de la huitième paire crânienne.

Ces faits sont observés par KARLSON et Coll. sur le cobaye.

Le chien est plus résistant : les doses de 26,5 mg/kg et par 24 heures par voie intra-musculaire en quatre doses pendant un mois provoquent des troubles de l'état général, les lésions rénales étant minimes.

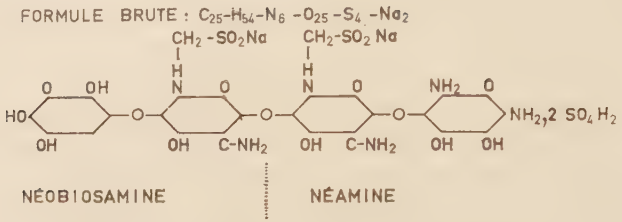
Chez le rat, les lésions sont identiques.

En résumé, disons que la toxicité par voie locale ou pérorale est très faible, voir négligeable, cela ne doit pas nous surprendre étant donné la très faible diffusibilité de la Néomycine dans l'organisme à partir de l'intestin. La voie parentérale, par contre, est dangereuse vu la fragilité de l'émonctoire rénal et sa susceptibilité vis-à-vis de cet antibiotique.

Seulement, et c'est là un fait notable, la Néomycine très purifiée est beaucoup moins toxique et c'est ce qui l'a faite utiliser par certains cliniciens dans des cas de gravité extrême chez l'homme, ainsi que dans des méningites à Pseudomonas æruginosa dont on suit l'antibio-résistance quasi générale. Lewis et Todd l'utilise aussi avec succès chez le chien dans les formes encéphalitiques de la maladie de Carré à la dose de 6 à 25 mg toutes les 6 heures pendant 8 jours.

Pour notre part, nous avons utilisé un dérivé détoxifié de la Néomycine : Boissier et ses collaborateurs [7 *bis*] ont en effet montré que la condensation de la Néomycine avec le melhane sulfonate ou le melhane sulfonate de sodium donne des composés définis, conservant l'activité antibactérienne originelle et d'une toxi-

cité nullement diminuée. Elle répond à la formule ci-dessous :



Notre posologie fut « grosso modo » de 10 mg kg et par 24 heures en une seule injection et par la voie sévère qu'est la voie intra-péritonéale. jamais nous n'avons eu à constater de désordres toxiques. l'injection fut toujours parfaitement bien supportée.

Synergie.

Non seulement la Néomycine peut être associée sans inconvénient à d'autres antibiotiques, mais encore cette association peut être recherchée. La synergie néomycine et streptomycine a été démontrée *in vitro* sur E. coli, Mycobacterium tuberculosis (Waksmann et Coll). [38] ; elle est nette également dans l'infection à Salmonella pullorum sur l'embryon du poulet.

La Bacitracine est synergique *in vitro*. sur Streptococcus fœcalis (Baldwin et Coll.) [3] Salmonella typhi marium et Shigella dysenteriæ (Baldwin) [2].

Signalons que dans les affections rebelles de l'oreille. l'action de la Néomycine sera potentialisée par l'association avec l'acétate d'hydrocortisone.

Des études récentes de Saurat et Lautié [32] ont permis d'arriver à des conclusions intéressantes sur l'activité de la Néomycine et de la synergie Néomycine-Terramycine sur Salmonella gallinarum, activité intéressant le pouvoir bactériostatique et bactéricide.

Vis-à-vis de certaines souches testées, la Néomycine présente une action bactériostatique efficace à partir d'une concentration de 2 à 3 γ cm^3. A l'égard des mêmes souches, l'association Néomycine-Terramycine devient active bactériostatiquement parlant à la dose de 1 γ/cm^3 pour chacun de ces antibiotiques.

La Néomycine seule est douée de propriétés bactéricides : des concentrations de l'ordre de 3 à 5 γ/cm^3 permettent en général de réaliser une bactéricidie de 999 pour 1 000.

L'association Néomycine-Terramycine révèle une synergie très nette : le mélange de 1 γ de Néomycine (donc dépourvue de toute action bactéricide et même bactériostatique) et de 1 γ de Terramycine (antibiotique dépourvu de toute action bactéricide) permet d'obtenir la destruction de 999 germes sur 1 000.

Résistance.

D'après de nombreux travaux (Hsie et Coll. [17], Waksman [39], Gezon [14]), la résistance à la Néomycine est progressive et lente, du type pénicillique. Elle est difficile à obtenir sans doute du fait de son action bactéricide à un taux qui rend difficile la mutation ou l'adaptation. Waksman et Ivernon [18]

ont observé avec E. coli que les souches devenues résistantes sont fragiles et perdent leur résistance après un ou plusieurs transferts. Cependant les Protéus et le Pseudomonas deviennent beaucoup plus rapidement résistants *in vitro* que d'autres germes.

Pour le bacille tuberculeux, la résistance acquise est beaucoup plus lente qu'avec la Streptomycine, même à la suite des contacts intermittents comme l'ont montré Bernard et Kreiss (1951).

Il n'y a pas de résistance croisée entre la Néomycine et l'Auréomycine, la Terramycine et le Chloramphénicol. Les micro-organismes résistants à la Streptomycine sont sensibles à la Néomycine et parfois même davantage. Par contre, les souches Néomycino-résistantes sont moins sensible à la Streptomycine (de 3 à 20 fois).

Enfin Burton, Armnis et Waisbren (1956), après 6 ans de travaux personnels n'ont jamais pu montrer la résistance croissante à la Néomycine au cours du traitement d'aucun de leurs 300 patients.

Circulation dans l'organisme.

— *Administration par voie parentérale.*

Après injection parentérale, la Néomycine est immédiatement absorbée : on la retrouve aussitôt dans le sang. Chez le chien, la dose de 6,5 mg/kg, toutes les 6 heures, pendant 8 jours (injection intra-musculaire)

donne des concentrations sanguines actives de façon continue (Spencer et Coll.) [33].

Après quelques jours, il y a un effet d'accumulation et après l'injection intra-musculaire. on retrouve la Néomycine dans les espaces pleuraux et sous-arachnoïdiens. Cinquante pour cent de la Néomycine injectée par cette voie est retrouvée dans l'urine.

— *Administration par voie orale.*

La Néomycine n'est pratiquement pas absorbée au niveau du tube digestif qu'il s'agisse de Néomycine B ou C. D'ailleurs Freyburger et Jonhson comparant les taux sangins et d'excrétion urinaire de ces deux Néomycines sur 4 chiens de 15 à 45 kg ont obtenu les résultats suivants. après administration *per os* de 120 mg/kg ce qui est une forte dose.

	TAUX MOYENS SANGUINS (μ g/ml)				EXCRÉTION URINAIRE
	30 mn	1 h	2 h	4 h	24 h
Néo B	6,0	7,6	7,6	5,4	4,7 %
Néo C	8,3	10,3	7,8	4,0	4,1 %

Les taux sangins sont faibles et pratiquement négligeables quant à la toxicité du produit. L'excrétion urinaire chez le chien est de 3 à 8 % de la quantité administrée. Le reste est éliminé par les fécès sans

transformation. Il n'est donc pas détruit par les sucs digestifs, ce qui nous permet d'entrevoir ses vastes possibilités d'utilisation dans les affections intestinales.

— *Administration par voie locale.*

En application locale, elle ne diffuse pas dans le sang, sur 16 malades, Livingood et Coll. [20], n'ont trouvé que deux fois des valeurs mesurables et inférieures à 1 γ/cm^3. Il s'agissait de sujets atteints de brûlures du 2e et 3e degré dont la surface limitée présentait 30 % de la surface corporelle. Ajoutons qu'en applications locales, la Néomycine conserve au niveau de la lésion des concentrations très importantes.

De même, l'absorption est minime par les muqueuses, témoins les nombreuses expérimentations utilisant la voie nasale. Enfin, comme l'ont montré Monnier, Quercy et Ribet [25] (Toulouse, octobre 1956) à la suite de l'administration de l'antibiotique en aérosols uniques ou en séries (huit à dix dans la journée) les concentrations sériques sont beaucoup trop faibles pour qu'on puisse redouter des accidents toxiques.

En pratique vétérinaire.

1° *Usage vétérinaire de la Néomycine.* Dans notre pays et ce même à l'heure actuelle, elle demeure peu employée : sa toxicité peut-être, son prix de revient, et le peu de publications faites à son sujet sans doute, en sont les causes.

Découverte aux Etats-Unis en 1949, mise sur le marché dès 1950, elle prit place rapidement dans l'arsenal thérapeutique du vétérinaire américain.

Tucker [36], Vigué et Braeutigam [8] l'emploient avec succès dans les mammites aiguës des bovins.

Mac Carty [21], Brown et Schimer [9], Dickson [12, 13] la saluent comme un antiseptique intestinal nouveau des plus puissants et des plus efficaces.

Dès 1952, Davidson [11] l'introduit en dermatologie et ophtalmologie vétérinaire.

Prier, Laramie et Wyoming [27] l'essaient dans le traitement de l'avortement à vibrio.

Avec Bicek [6], elle fait son apparition comme adjuvant en chirurgie vétérinaire.

Kernkamp et Lindorfer [19] l'utilisent dans le traitement de la Salmonellose porcine.

En France, Staron et Vicard font une communication sur « la Néomycine » dans le traitement des septicémies à staphylocoques.

Saurat et Lautié [34] étudient son action sur Salmonella gallinarum ; seule ou associée à la Terramycine, elle représente un excellent agent bactéricide vis-à-vis de ce germe.

La Néomycine et ses indications vétérinaires font l'objet de la thèse de Barre [2] (Toulouse, 1958).

Donc, publications réduites, emploi inusité, cela étonne car il n'en va pas de même dans la pratique

courante de la médecine humaine. En effet, il fut un temps où nos confrères médecins ayant à faire à forte partie en matière de gastro-entérites infantiles ou de bacilles tuberculeux strepto-mycino-résistants. trouvèrent en la Néomycine une planche de salut inespérée.

Posologie et mode d'administration.

La Néomycine peut s'utiliser tant par les voies locales que orales et générales.

Voies locales : comme l'a montré Davidson [11], elle offre en dermatologie plusieurs indications (pyodermites, furoncles, eczémas suintants). Elle peut s'appliquer sous forme de pommade à 3.5 pour 1000 en excipient non gras et hydrosoluble.

Pareillement, en ophtalmologie, elle trouve ses indications dans les conjonctivites, kerato-conjonctivites, blépharo-conjonctivites.

Elle constitue également un agent anti-infectieux au niveau des plaies chirurgicales ou diverses. Elle s'emploie alors sous forme de pommade principalement ou sous forme de poudre.

Voies orales : la Néomycine administrée par voie orale constitue un traitement rapide, efficace et atoxique des infections intestinales microbiennes. Elle constitue en particulier le traitement de choix des diarrhées infectieuses, diarrhées à Escherichia coli pathogène surtout.

Nous l'avons utilisée chez le veau à la dose moyenne de 1 g par jour en plusieurs prises.

Dans les gastro-entérites des carnivores, KONDE et MONROE proposent la dose journalière de 0,5 g en deux ou trois prises dans la journée.

Notons qu'elle est actuellement largement employée à la suite des grandes interventions chirurgicales au niveau de l'intestin (entérectomies).

Voie parentérale : cette voie est la moins utilisée étant donné les accidents d'ordre toxique qui peuvent survenir en cours de traitement. Toutefois cette voie peut être utilisée à la condition impérative d'avoir cet antibiotique sous forme purifiée et même mieux, détoxifiée.

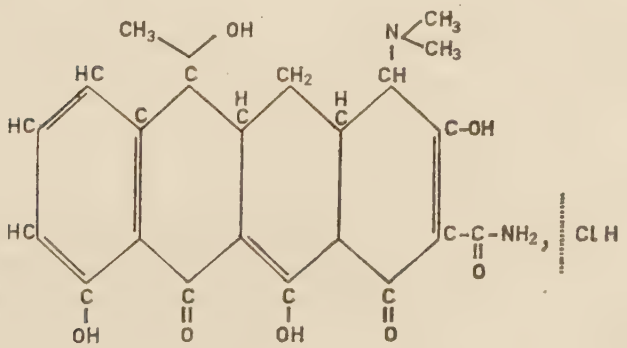
Nous avons utilisé la Néomycine par injections intra-musculaires et intra-péritonéales à la dose approximative de 10 mg par kg de poids vif.

CHAPITRE SECOND

LA TETRACYCLINE

Obtenue par voie d'hémisynthèse à partir de l'Auréomycine dont l'hydrogénation catalytique en présence de palladium provoque le remplacement de l'atome du chlore par celui d'hydrogène, la Tétracycline a été également isolée des cultures de Streptomyces alboniger par L. F. PUTMAN, F. D. HENDRICKS et H. WELSCH.

La Tétracycline répond à la formule suivante :



TÉTRACYCLINE

C'est la diméthylamino 4 octohydro 1 - 4 - 4 a - 5 - 5 a - 6 - 11 - 12 - pentahydroxy 3 - 6 - 10 - 12 - 12 a, méthyl 6 dioxy 1 - 11 - naphtalène antoxamide 2.

II. — Propriétés physico-chimiques.

1° *Solubilité :* le chlorhydrate est plus soluble dans l'eau et les liquides biologiques que ceux des autres antibiotiques chimiquement voisins Auréomycine et Terramycine. Il s'ensuit une mobilité plus grande qui améliore la résorption et la diffusion dans l'organisme.

2° *Stabilité :* la Tétracycline est plus stable en solution que la chlortétracycline et l'oxytétracycline. Elle est pratiquement insensible aux variations de pH. en conséquence elle subit peu de modifications, dans le tractus digestif.

3° *Propriétés chimiques :* la présence d'un azote tertiaire lui donne la possibilité de former des sels en milieu acide. Le chlorhydrate est le seul habituellement utilisé. C'est également lui qui prend naissance en présence de l'acide chlorhydrique gastrique quand la tétracycline est absorbée sous forme de base en comprimés non entéro-solubles.

III. — Spectre antibactérien :

Son emploi peut être envisagé dans un grand nombre d'infections générales ou locales, son activité s'exerce sur la plupart des germes gram-positifs et gram-négatifs.

1° *Gram* (+) *et gram* (—) : Salmonella - Pasteurella - Klebsiella - Colibacille - Brucella - Shigella - Staphylocoque - Streptocoque - Pneumocoque - Bacillus anthracis - Bacillus perfringens - Bacille du rouget - Vibrion septique - Vibrio fœtus - Clostridium sporogène - Clostridium botulinum - Clostridrium œdematiens - Pseudomonas aeruginosa - Actinomycète.

2° La Tétracycline est également active sur les leptospires, les rickettsies et certains virus à grosse molécule (Exemple : Psittacose - Ornithose - Lymphogranulomatose - Leucopénie infectieuse du chat).

Le tableau ci-après (d'après P. P. Miniéri et ses collaborateurs) montre les activités comparées de la Tétracycline, du Chloramphénicol et de l'Auréomycine à l'égard de plusieurs souches de micro-organisme Gram positif et Gram négatif.

MICROORGANISMES	CONCENTRATION INHIBITRICE MINIMUM EXPRIMÉE en μ g/ml		
	Auréomycine (Chlorhydrate)	*Chloramphénicol*	*Tétracycline* (Chlorhydrate)
Staphylococcus aureus PCI 209-P	0,292	6,25	0,39
Staphylococcus aureus PCI 1248-A	0,39	0,25	0,78
Streptococcus pyogenes ATCC 8668	0,29	1,17	0,24
Streptococcus fœcalis ATCC 7080	0,39	6,25	0,78
Diplococcus pneumoniæ ATCC 10700	0,098	2,34	0,147
Corynebacterium pseudodiphteriæ ATCC 10700	0,098	1,56	0,195
Bacillus subtilis ATCC 6633	0,195	6,25	0,39
Hemophilus influenzæ ATCC 9333	0,312	0,625	0,312
Klebsiella pneumoniæ PCI 602	0,29	1,17	0,58
Nesseria catarrhalis ATCC 8176	0,098	0,39	0,098
Proteus vulgaris ATCC 6380	4,6	3,12	3,9
Pseudomonas æruginosa ATCC 9027	25,0	> 100	25,0
Salmonella schottmülleri	3,12	3,12	2,34
Salmonella typhosa	1,17	4,6	2,39
Shigella dysenteriæ ATCC 9853	3,12	3,12	3,12
Brucella bronchiseptica ATCC 4617	0,192	6,25	0,78
Mycobacterium tuberculosis ATCC 607	0,147	6,25	0,195
Candida albicans ATCC 10231	> 100	> 100	> 100
Pasteurella multocida ATCC 6529	0,049	0,39	0,195
Vibrio percolans ATCC 8241	0,098	1,25	0,39

IV. — Toxicité :

1° *Toxicité aiguë :* la toxicité aiguë de la Tétracycline est sensiblement du même ordre bien que légèrement plus faible que celle de la Chlortétracycline et de l'Oxytétracycline.

2° *Toxicité chronique :* l'étude de la toxicité chronique mise en évidence par administration répétée montre que la Tétracycline n'apporte aucune modification tant au point de vue du fonctionnement des émonctoires hépatiques et rénaux, que du point de vue de la formule et des constantes sanguines.

V. — Synergie :

La Tétracycline peut-elle être associée à d'autres antibiotiques?

J.-R. Boissier dans la *Revue du Praticien* déclare : « pas plus que les autres antibiotiques à large spectre (chloramphénicol, Oxytétracycline, Spiramycine, Néomycine, Erythromycine), la Tétracycline ne doit en règle générale être associée à un autre antibiotique antimicrobien. Eventuellement, il est bien plus préférable de substituer à la Tétracycline un autre antibiotique mieux adapté ».

« Ces associations, dit-il plus loin, comportent deux graves inconvénients :

1° elles incitent à réduire les doses de la Tétracycline, ce qui n'est pas souhaitable, même si dans certains cas elles sont efficaces ;

2° elles diminuent la polyvalence de l'effet bactériostatique en limitant l'action aux germes virulents sensibles à la fois aux deux antibiotiques associés. »

Ces assertions semblent mises en doute, ne serait-ce que par l'utilisation très fréquente de synergies telles que Tétracycline-Chloramphénicol et récemment encore, l'association Tétracycline-Nystatine a été inscrite au formulaire des médicaments de prescriptions courantes.

Pour notre part, nous n'avons eu qu'à nous louer de l'association Tétracycline-Néomycine ainsi que nous le préciserons dans notre troisième partie.

VI. — Circulation dans l'organisme.

1° *Résorption :* après administration perorale, la Tétracycline est rapidement résorbée au niveau du tractus gastro-intestinal. Le taux de concentration sanguine s'élève très vite. Le chiffre de E.-M. Purcell et collaborateurs, de L.-F. Putman et collaborateurs, de M. Barne et Y. Chabert, de M.-L. Dikson et ses collaborateurs, sont très significatifs.

L'ingestion d'une seule dose de 1 g donne des concentrations sanguines variant de 1 à 4 γ/cm³ atteintes en 2 à 6 heures et qui se maintiennent 8 heures. Cette vitesse de résorption est comparable à celle de la Chlortétracycline et de l'Oxytétracycline. Par contre, les taux de concentration sanguine obtenue avec la Tétracycline sont relativement plus élevés.

Après administration parentérale, on obtient avec 3 injections intraveineuses quotidiennes de 0,100 g de

Tétracycline des concentrations sanguines sensiblement équivalentes à celles observées après administration perorale de 1 g par jour. L'intérêt de l'administration parentérale n'est donc pas évident et de fait, cette voie d'introduction est assez inhabituelle.

2° *Diffusion :* la Tétracycline une fois résorbée diffuse rapidement dans tous les liquides biologiques et spécialement le liquide céphalo-rachidien, le liquide pleural, le liquide d'ascite, les salives, secrétion lacrymale, le liquide amniotique mais surtout dans la bile. Le lait maternel en contient même de faibles quantités Dans la bile, on en trouve 163 γg/cm³, 5 heures après administration de 10 mg/kg.

3° *Elimination :* son élimination s'effectue à la fois par le rein, par la bile et par l'intestin. Ses concentrations obtenues dans les selles et les urines justifient l'importance de la Tétracycline dans le traitement des infections urinaires et digestives.

VII. — En pratique vétérinaire :

1° *Indications en Médecine Vétérinaire.*

a) *Maladies des jeunes telles que :*

Septicémies.
Entérites infectieuses
Dysenteries.
Polyarthrites.
Infections ombilicales.

Affections des voies respiratoires (Pneumonies - Broncho-pneumonie - Influenza - Angine - Diphtérie - Laryngite - Sinusites - Corysa...)

b) *Maladies aviaires telles que :*

Pasteurellose.

Typhose - Paratyphose.

Maladies respiratoires (coryza. C.R.D.. Air sac disease.

Psittacose - Ornithose.

Entéro - hépatite infectieuse.

Monocytose.

Pullorose.

c) *Affections locales :*

Mammites rebelles aux médicaments courants.

Vaginite, métrite.

2° *Posologie et voie d'administration.*

A) *Voie orale :*

a) *animaux de grande taille :* 15 à 25 mg de chlorhydrate de Tétracycline par kilo de poids vif et par jour.

b) *animaux de petite taille :* 25 à 30 mg par kg et par jour.

La dose quotidienne sera répartie en 2 à 3 prises égales au cours de la journée. Elle sera de préférence

à administrer avec un peu de nourriture, pour les petits animaux avec du lait.

Dans les affections graves nécessitant un traitement très énergique, la posologie indiquée pourra être augmentée sans inconvénient à 50 % jusqu'à l'amélioration de l'état sanitaire.

B) *Voie parentérale :*

a) *animaux de grande taille* (intramusculaire) : 3 à 5 mg de Chlorhydrate de tétramycine par kg de poids vif et par jour.

b) *animaux de petite taille :* 5 à 10 mg par kg et par jour.

Il est préférable de fractionner la dose quotidienne en 2 parties égales qui seront injectées à 12 h d'intervalle.

La concentration maximum de la solution à injecter ne doit pas être supérieure à 50 mg/cm^3.

Troisième partie

TRAVAUX PERSONNELS

L'association Néomycine-Tétracycline a été choisie :

1° Pour élargir le spectre d'activité de chaque antibiotique.

a) *La Néomycine :* retenue en raison de son activité sur la plupart des entérobactéries, (colibacille en particulier) et de son intense action bactéricide.

Elle compte de nombreux succès à son actif en médecine humaine (diarrhées et infections intestinales) et quelques essais satisfaisants en Médecine Vétérinaire.

b) *La Tétracycline :* dont la stabilité et la diffusion sont réputées supérieures à celles des autres antibiotiques du même groupe (Oxytétracycline et Chlortétracycline) bien connus pour la largeur de leur spectre antibiotique.

2° Pour intervenir à la fois :

a) localement, sur la flore intestinale grâce à la Néomycine administrée *per os ;*

b) dans l'organisme tout entier par la Tétracycline et la Néomycine injectable.

3° Pour obtenir un effet synergique sur les germes sensibles.

Sur ces bases, nos travaux ont cherché à préciser :

— au laboratoire, la sensibilité de E. Coli, (germe ordinairement en cause dans les accidents qui nous occupent) ;

— en clinique, l'efficacité thérapeutique de cette association.

Détermination « in vitro » de la sensibilité de E. Coli à la Néomycine et à la Tétracycline

Nous avons utilisé la technique de CHABBERT, qui paraît être la meilleure et la plus simple pour juger de l'action des associations d'antibiotiques sur le pouvoir bactéricide et qui permet, en plus, d'apprécier l'activité bactériostatique.

Son principe est le suivant : on réalise des gammes étendues des divers antibiotiques à tester : on les associe deux par deux, de façon que chaque concentration de l'antibiotique n° 1 se trouve conjuguée avec chacune des concentrations de la gamme de l'antibiotique n° 2, et réciproquement. On obtient ainsi, au sein de tubes

du genre tubes à agglutination, toutes les combinaisons possibles entre les diverses gammes d'antibiotiques. On ajoute uniformément un bouillon nutritif. On ensemence les tubes de façon égale (0,1 cm^3 d'une dilution de culture de vingt-quatre heures au 1/1 000e) ; on ensemence de la même façon des tubes ne contenant qu'un seul antibiotique, aux proportions réalisées selon les gammes de concentration.

Le même inoculum est aussi utilisé pour constituer des tubes témoins, utiles ultérieurement. 0,1 cm^3 de la dilution de culture de vingt-quatre heures au 1/1 000e est déposé dans un tube exempt d'antibiotique et ne contenant que du bouillon sous un volume égal à celui réalisé dans tous les tubes de la gamme ; après brassage, on prélève 0,1 cm^3 de ce millier, qui est additionné à une gélose coulée en boîte de Pétri. La densité des colonies sera considérée comme celle de l'inoculum ensemencé pur et, par des moyens analogues, on obtiendra un inoculum dilué au 1 10e, un inoculum dilué au 1/100e, un inoculum dilué au 1/1.000e.

Après vingt-quatre heures d'étuve, on note les tubes où un trouble manifeste l'absence de bactériostase et on les élimine ; à partir de tous les autres, on ensemence, avec un inoculum de 1/10e de cm^3, une gélose coulée en boîte de Pétri. Deux jours plus tard, on pratique la lecture : chaque plaque de gélose où se sont développés des « survivants » est comparée, du point de vue de la densité des colonies, aux boîtes témoins correspondantes.

Si la densité des colonies est égale à celle obtenue avec :

— l'inoculum ensemencé pur, il y a 100 pour cent de résistants ou bactéricidie nulle ;

— l'inoculum ensemencé dilué au 1/10e, il y a 10 pour 100 de résistants ou bactéricidie à 90 pour 100 ;

— l'inoculum ensemencé dilué au 1/100e, il y a 1 pour 100 de résistants ou bactéricide à 99 % ;

— l'inoculum ensemencé dilué au 1/1 000e, il y a 1 pour 1 000 de résistants ou bactéricidie à 999 pour 1 000.

C'est la lecture quantitative.

La lecture qualitative se fait en comparant le nombre de survivants engendrés par une association avec le nombre de survivants engendrés par chacun des antibiotiques agissant isolément.

— Il y a indifférence, si le nombre des survivants est sensiblement identique pour une association et pour les antibiotiques isolés qui la composent.

— Il y a antagonisme, si le nombre des survivants est plus grand pour l'association que pour l'antibiotique le plus actif agissant seul.

— Il y a synergie, si le nombre des survivants est moins grand pour l'association que pour l'antibiotique le plus actif agissant seul.

Nous avons ainsi éprouvé 3 souches d'Escherichia coli fraîchement isolées et provenant de un veau et deux porcs.

Le tableau ci-dessous donne les résultats de nos titrages ; nous n'y avons fait figurer que les chiffres intéressants au titre de l'interprétation des activités bactériostatiques et bactéricides.

Les concentrations d'antibiotiques sont exprimées en γ (mcg ou μ gr) par ml.

Nous avons affecté à la bactériostase les notations suivantes :

\+ trouble manifeste en 24 heures ;

O absence de trouble en 24 heures.

Quant à la bactéricidie, nous chiffrons le pourcentage de germes survivants pour 1 000 ensemencés. Etant donné que nous n'utilisions que 4 dilutions témoins, la plus poussée représentant l'inoculum à 1/1 000e, nous rangeons dans la notation < 1, les tubes voisins ou atteignant la stérilisation presque totale.

Commentaires :

L'examen des résultats ainsi obtenus, rassemblés dans le tableau, nous permet de conclure, que sur les 3 souches de E. coli testées :

1° le pouvoir bactériostatique varie de :

2 à 8 γ/ml pour la Néomycine.

1 à 4 γ/ml pour la Tétracycline.

2° le pouvoir bactéricide, pratiquement nul aux concentrations de Tétracycline utilisées, est en revanche

très voisin ou identique aux concentrations bactériostatiques pour la Néomycine.

3° une synergie dans l'action bactériostatique de ces 2 antibiotiques est perceptible dans les tubes n° 13 - 27 - 45 - 46.

Mais il nous paraît plus intéressant de noter la potentialisation de l'effet bactéricide : tubes n° 10 - 12 - 13 - 14 (ainsi l'on voit par exemple que dans le tube n° 14, 4 γ de Néomycine, qui isolément n'ont même pas d'action bactériostatique, laissent moins de 1/1 000 de survivants en 24 h lorsqu'ils sont associés à 4 γ de Tétracycline, eux-mêmes sans action bactéricide).

Il en est de même dans les tubes 26 - 28 - 29 - 31 - 32 et 46 - 47 - 48 - 50 - 51 - 52.

Tout se passe donc comme si la Tétracycline intervenait dans ces divers tubes pour accroître très sensiblement les effets bactéricides de la Néomycine.

COLI N° 1
Porc FAV

N° des tubes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Néomycine	**1**	**2**	**4**	**8**					1	1	2	2	4	4	8	8
Tétracycline					2	**4**	8	16	2	4	2	**4**	2	4	2	4
Bactériostase	+	+	+	0	+	0	0	0	+	0	+	0	0	0	0	0
Bactéricidie				**<1**		1000	1000	1000		**100**		**10**	**10**	**<1**	<1	<1

COLI N° 2
Porc Rossi

N° des tubes	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Néomycine	0,5	1	**2**	4				0,5	0,5	0,5	1	1	1	2	2	2
Tétracycline					0,5	**1**	2	0,5	1	2	0,5	1	2	0,5	1	2
Bactériostase	+	+	0	0	+	0	0	+	0	0	**0**	0	0	0	0	0
Bactéricidie			**10**	**<1**		1000	1000		1000	**100**	1000	**10**	**10**	10	**<1**	**<1**

COLI N° 3
Veau Four

N° des tubes	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52
Néomycine	0,5	1	**2**	4					0,5	**0,5**	0,5	0,5	1	1	1	1	2	2	2	2
Tétracycline					1	2	**4**	8	1	**2**	4	8	1	2	**4**	8	1	2	**4**	**8**
Bactériostase	+	+	0	0	+	+	0	0	+	+	0	**0**	**0**	**0**	0	0	0	0	**0**	**0**
Bactéricidie			10	<1			1000	1000			1000	1000	10	**1**	**<1**	**<1**	10	**1**	**<1**	**<1**

Tableau montrant la sensibilité de trois souches de Colibacille à la Néomycine et à la Tétracycline, seules ou associées.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nous nous proposons de traiter par l'association Néomycine-Tétracycline, les diarrhées et septicémies des veaux ; et, dans une étable, sur un animal jeune, une fois le diagnostic de « septicémie » porté, nous adaptons le protocole suivant :

Premier jour :

Nous procédons à une injection intrapéritonéale ou intramusculaire de :

1° Néomycine à la dose de 500 mg (Néomycine détoxifiée par le methane sulfonate de sodium).

2° Tétracycline à la dose de 500 mg (Chlorhydrate de Tétracycline).

Les deux solutions sont préparées extemporanément et séparément afin d'éviter les phénomènes d'incompatibilité, injectées en deux points différents l'une intrapéritonéale, l'autre intramusculaire ou les deux intramusculaires, une dans chaque cuisse.

En outre, nous faisons administrer par voie orale 5 comprimés de Néomycine et Tétracycline associés.

respectivement dosés à 75 mg et 175 mg par comprimé. Deux comprimés seront pris immédiatement après les injections, ceux-ci ayant été broyés et délayés dans un peu d'eau sucrée ou de tisane, les 3 autres comprimés seront distribués dans le courant de la journée.

Deuxième jour :

Nous rappellerons si possible et nécessaire les injections de la veille, sinon nous ferons administrer dix comprimés de l'association Néomycine-Tétracycline, en trois fois à intervalles réguliers dans la journée.

Nous nous devons de rappeler que bien que nos expérimentations se proposent de montrer l'efficacité de la Néomycine et de la Tétracycline associées, ces deux antibiotiques ne représentent que le traitement anti-infectieux, en conséquence, nous lui adjoindrons les traitements symptômatiques des affections se rapportant à tel ou tel appareil ou organe.

Ainsi :

Dans les atteintes pulmonaires : nous recommanderons les frictions à la farine de moutarde, les enveloppements chauds, et administrerons les toniques cardiaques indispensables en pareil cas. Les animaux seront gardés dans des locaux propres, à température constante et bien aérés.

Dans les poly-arthrites : nous prescrirons les compresses chaudes avec application de liniments résolutifs sur les articulations atteintes et nous injecterons les

anti-inflammatoires d'usage maintenant courant : corticoïdes, salicylés, phénylbutazone.

Dans les diarrhées : nous ordonnons les diètes hydriques à l'eau de riz et les tisanes.

Nous prescrivons, en général, après les traitements antibiotiques des ferments lactiques, cela en vue de reconstituer la flore intestinale qui se sera trouvée modifiée par les antibiotiques administrés par voie orale.

Dans les infections ombilicales : antiseptie du nombril infecté, détersion du foyer enflammé par des antiseptiques forts (Teinture d'iode) compresses chaudes fréquentes, ponction d'abcès s'il y a lieu.

Dans les états septicémiques très alarmants : nous avons toujours recours aux injections intraveineuses de glucose, de sérum salé, d'électrolytes en solutions (Potassium, Magnésium) afin de rétablir les constantes ioniques sériques toujours gravement perturbées dans les atteintes aiguës.

Première observation

Etable de M. Bède au Gasse, Caussade (Tarn-et-Garonne) :

Le 21 juillet 1960, nous sommes appelés par son propriétaire auprès d'un veau frison français âgé de 1 mois. L'animal présente une température de 40° 4, une adynamie très prononcée, de l'anorexie et une diarrhée incoercible, mousseuse, striée de sang.

Nous appliquons notre traitement plus haut exposé.

Le veau est revu le lendemain, il est plus gai, plus vif, se lève à notre arrivée dans l'étable. La température s'amorce vers la normale puisqu'elle est de 39° 6. Un peu de diarrhée persiste cependant. Nous recommençons le même traitement. L'animal est revu le 25 : la diarrhée a entièrement disparu, l'état général est bon, l'appétit normal, la guérison complète.

Deuxième observation

Un veau Quercy, né le 8 juillet 1960, présente à huit jours les symptômes d'une septicémie sous forme de diarrhée profuse, d'une fièvre modérée (39° 8) mais d'un abattement notable accompagné d'une anorexie complète. L'animal reçoit une injection de sérum trivalent contre la septicémie plus 1 gramme de Streptomycine.

Huit jours après, nous sommes appelés. L'animal est adynamique, efflanqué, la respiration courte, les yeux profondément enfoncés dans leurs orbites. La diarrhée a repris, la température est de 40°2.

Nous intervenons suivant le protocole thérapeutique habituel. Le lendemain la diarrhée s'amende, le veau tète normalement.

Mais le surlendemain, le jeune animal présente outre un nouvel abcès thermique (40°3), des symptômes nerveux avec contractures, contractions cloniques

et toniques des membres, opisthotonos. Nous pratiquons une nouvelle injection. Le jour qui suit nous ne notons aucune amélioration, l'animal reste étendu, incapable de se mouvoir, indifférent à ce qui se passe autour de lui. Il meurt deux jours après, au cours d'une crise nerveuse.

L'autopsie nous révèle des pétéchies sur le cœur, au niveau du foie de la nécrose et des placards de dégénérescence granulo-graisseuse, de la péritonite, une néphrite aiguë, une entérite violente avec ulcération de la muqueuse et par place, des suffusions sanguines.

⁂

Troisième observation

Il s'agit d'un veau Quercy, né le 16 juin 1960. Le 5 juillet, nous sommes appelés : l'animal présente une diarrhée blanchâtre, muqueuse, d'odeur fétide, de l'inappétence, de l'abattement ; il reste insensible à toutes sollicitations extérieures. La température est de 39°7.

Nous entreprenons notre traitement habituel.

Le lendemain, la température est normale (38°3) : l'animal a retrouvé sa vigueur, se lève, s'étire, veut téter, la diarrhée a disparu, il est guéri.

⁂

Quatrième observation

Etable de M. Simonetto à St-Cirq (Tarn-et-Garonne) :

Nous sommes auprès d'un veau Quercy, né le 16 juin 1960. Le 22 juillet, aux dires du propriétaire, l'ani-

mal présente une diarrhée blanchâtre, crémeuse abondante, d'odeur fétide. L'anorexie est totale, l'abattement très prononcé, le poil sec terne, le décubitus permanent.

Nous sommes appelés le 23 ; les symptômes s'étant aggravés : hyperthermie de 40°5, typhos alarmant.

Nous intervenons immédiatement suivant la thérapeutique habituelle. Le jour suivant, l'animal est sur pied, accepte de boire. La température tend vers la normale (38°7) ; les signes diarrhéiques s'amendent pour disparaître en l'espace de deux jours.

CINQUIÈME OBSERVATION

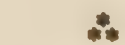
Etable de M. Donadieu à St-Cirq (Tarn-et-Garonne) :

Nous sommes appelés le 7 juin 1960 auprès d'un veau Quercy, né le 31 mai 1960. Ce dernier présente de l'anorexie, de l'adymanie, une diarrhée muqueuse profuse, la température est de 38°8.

Les conditions hygiéniques où se trouve l'animal sont médiocres, l'étable et ses occupants gagneraient à être plus propres, la litière vidée un peu plus souvent.

Traitement habituel, diète hydrique.

Le lendemain, l'appétit et la vigueur reviennent, la diarrhée a disparu, en deux jours la guérison est complète.



Sixième observation

Etable de M. Vergès à St-Martin-de-la-Tour (Tarn-et-Garonne) :

Le 12 juillet 1960, à 16 heures, nous sommes appelés auprès d'une vèle de 15 jours, présentant une diarrhée profuse et un abattement extrême touchant au coma, la température est de 40°.

Nous intervenons suivant le protocole institué.

Le 13 juillet, le lendemain, l'animal va mieux, se lève, la température est descendue à 38°8. Mais une diarrhée abondante persiste. Nous recommençons le même traitement.

Revu le 15, le propriétaire nous dit que dans la journée l'animal a refusé sa nourriture alors qu'il avait recommencé à téter normalement. La diarrhée persiste ; l'abattement est toujours important. Nous rappelons notre traitement.

Le 16, l'animal recouvre à nouveau sa vivacité ; la diarrhée semble regresser, il accepte sa nourriture. Nous prescrivons alors des ferments lactiques.

Dans les jours qui suivent, l'animal se relève peu à peu de son mal, mais persiste une légère entérite. Puis, brusquement nouvel accès thermique (40°5), diarrhée profuse avec tenesme et épreinte ; petit à petit, l'hypothermie s'installe, l'animal s'achemine vers la mort.

A l'autopsie, outre les lésions banales de septicémie (pétéchies, congestion, épanchements au niveau des gran-

des séreuses). nous notons un délabrement extrême de toutes la muqueuse du tractus digestif avec ulcères nombreux au niveau de la caillette et de l'intestin grêle. suffusions sanguines à tous les étages intestinaux et inflammation violente.

⁂

Septième observation

Etable de M. Cornu à Grès, Montpezat (Tarn-et-Garonne) :

Nous sommes appelés le 4 juillet 1960 auprès de deux veaux issus d'un croisement Frison et Quercy. Ils sont âgés respectivement de 2 et 3 mois. leur seule nourriture étant le lait maternel.

Les conditions d'élevage et d'hygiène sont bonnes. l'étable sans être de conception moderne est propre. la litière fraîche.

Les deux animaux présentent une diarrhée blanche profuse qui souille tout l'espace où ils sont attachés. d'odeur fétide. La température est normale. mais ces animaux ont perdu tout appétit, et toute gaîté.

Nous traitons immédiatement. Revus le jour suivant, les animaux ont retrouvé leur vigueur et leur appétit, toute diarrhée a disparu.

⁂

Huitième observation

Etable de M. X... à la Penche (Tarn-et-Garonne) :

Le 25 avril 1960, nous sommes appelés auprès d'une vèle Quercy de 1 mois environ. L'animal a subi à la naissance une injection préventive contre la septicémie (sérum polyvalent). Il présente brusquement de l'anorexie de la polypnée avec jetage. La diarrhée s'installe, l'animal est couché, incapable du moindre mouvement, la température est de 39°1.

Nous traitons comme d'habitude.

Le 2 mai, le propriétaire nous rappelle ; l'état de l'animal après une nette amélioration s'est de nouveau aggravé.

Le lendemain, les symptômes généraux s'amendent, la diarrhée cesse pour faire place à de la constipation. Cependant l'animal reste efflanqué, essouflé. Nouveau traitement.

Le jour suivant, brusquement, l'animal présente des symptômes graves d'atteinte encéphalo-méningée avec crise nerveuse convulsions opisthotonos. Malgré une nouvelle injection, l'animal se traîne pendant deux jours et meurt.

Nous pratiquons une minutieuse autopsie, les viscères abdominaux ne présentent aucune lésion sinon une très légère congestion du foie et des reins.

Nos investigations au niveau de la boîte crânienne ne nous permettent pas de découvrir la moindre lésion macroscopique.

S'agit-il d'une imprégnation du système nerveux par des toxines secrétées par la flore microbienne, pathogène de l'intestin, qui secondairement résorbées viennent créer au niveau du système nerveux central des microlésions ? Nous n'avons pu résoudre ce problème.

Neuvième observation

Etable de M. Bisme, à Cagnole, Caussade (Tarn-et-Garonne) :

Nous sommes appelés auprès d'un veau Quercy de 3 jours. L'animal est triste, abattu, l'œil enfoncé dans l'orbite, la température est de 40°3, et présente une diarrhée profuse.

Nous intervenons comme à l'accoutumée, recommandons diète hydrique et friction de vinaigre chaud sur tout le corps.

Nous voyons l'animal le jour suivant : l'état général s'est grandement amélioré, l'appétit revient, mais subsistent des traces de diarrhée. Nous pratiquons une nouvelle injection.

Quelques jours plus tard nous revoyons le propriétaire qui nous dit l'animal guéri.

Dixième observation

Etable de M. Bourbies à Scaër (Finistère) :

Nous sommes en présence d'une vèle agée de 2 mois, issue d'un croisement Frison et Armoricaine. Depuis 2 jours, elle ne prend plus le lait coupé de tisane de foin et additionné de farine d'orge et d'avoine qui constitue sa nourriture habituelle. Elle présente une diarrhée verdâtre, muqueuse, d'odeur nauséabonde, l'animal reste prostré indifférent à tout, en proie à des coliques sourdes, l'abdomen ballonné, les muqueuses congestionnées. La température subnormale est de 37°8. L'animal a l'air de souffrir intensément.

Traitement usuel. Il est noté qu'après l'injection intrapéritonéale de Néomycine, l'animal se débat et semble souffrir encore plus intensément, se lève, se laisse tomber brutalement.

Au cours de la journée, la température augmente graduellement, vers 6 heures du soir, elle est passée à 39°6.

Le lendemain matin, l'animal se porte mieux, se lève quand on apporte le lait de ses congénères, veut boire. La température est de 39°5. La diarrhée persiste cependant, ce qui nous fait continuer le traitement. Cette fois, celui-ci est bien supporté par l'animal.

Le surlendemain, l'animal a retrouvé toute sa vigueur, boit, et la diarrhée a presque totalement disparu.

***

Onzième observation

Etable de M. Boedec à Kerlesouarn (Gourin) Morbihan :

Nous sommes appelés le 7 septembre 1960 auprès d'un veau de un mois et demi atteint d'une diarrhée profuse jaunâtre, muqueuse, l'état général est profondément altéré, l'animal ballonné, atteint de coliques, se plaint, se débat, se lève avec difficulté, refuse toute nourriture. La température est de 40° 4.

Le régime ordinaire est constitué par du lait écrémé supplémenté par un aliment composé. L'animal, de plus, reçoit du foin et un peu de fourrage vert.

Nous appliquons notre thérapeutique habituelle d'urgence complétée par une injection intra-veineuse de glucose et d'un antispasmodique colifuge à base d'acide phénylcinchroninique.

Le lendemain nous notons un mieux chez l'animal, les douleurs diminuent pour s'éteindre le jour qui suit. Nous prescrivons des ferments lactiques.

*
**

Douzième observation

Etable de M. Le Du Bonizac Guiscriff (Morbihan) :

Veau armoricain d'un mois, le 30 septembre 1960. L'état général est des plus altérés, le décubitus permanent, le poil piqué, les flancs creux, les yeux larmoyants

enfoncés dans leurs orbites. L'entérite est violente avec émission d'un flux diarrhéique blanchâtre, muqueux nauséabond. L'animal est en hypothermie.

Traitement usuel complété, vu l'état de déshydratation et de toxicose de l'animal par une injection endoveineuse de sérum salé et glucosé.

Le jour suivant, nette amélioration de notre patient, la température est redevenue normale, il veut téter, la diarrhée est stoppée.

Là encore, nous prescrivons des ferments lactiques.

Treizième observation

Etable de M. Hervé à Guerneach - Gourin (Morbihan) :

Visite du 5 octobre 1960. Il s'agit d'un veau armoricain de six jours. L'animal est petit et presque débile, présente une diarrhée mousseuse grisâtre d'odeur fétide. La température est de 37°8.

Nous entreprenons notre premier traitement complété par une injection de Vitamine C et de Strychnal B. 1 (Strychnine et Vitamine B. 1). Le lendemain, l'état général s'est légèrement amélioré, mais la diarrhée persiste. Nouvelle intervention.

Dans le courant du jour suivant, la diarrhée régresse peu à peu, la température est normale mais l'animal ne peut se lever, celui-ci, paraplégique, s'écroule

dès qu'on le met sur pieds. Sans grand espoir nous pratiquons à nouveau une injection de Vitamine C et de Vitamine B 1.

L'animal est revu trois jours après, il boit bien, la diarrhée a pratiquement disparu, mais le train postérieur reste paralysé.

Douze jours ont passé lorsque nous revoyons le propriétaire, celui-ci nous dit s'être débarrassé de son animal, la paralysie n'ayant en rien rétrocédé.

***

Quatorzième observation

Etable de M. Capitaine à Droloré-en-Gourin (Morbihan) :

Le 24 octobre 1960, à 19 heures, nous sommes appelés auprès d'une vèle de race normande âgée de cinq jours, achetée le jour précédent sur le marché de Rostrenen (Côtes-du-Nord).

Nous sommes en présence d'un animal atteint de septicémie aiguë, décubitus permanent, yeux larmoyants profondément enfoncés dans les orbites, diarrhée profuse riziforme, teintée de sang, la respiration courte haletante, l'auscultation du cœur révèle une tachycardie intense. Nous notons de l'hyperthermie (40°8).

Traitement habituel immédiat accompagné d'une injection intraveineuse de sérum glucosé et sérum salé, injection hypodermique en outre d'huile camphrée.

L'animal sera frictionné avec de l'eau vinaigrée chaude et enveloppé d'une couverture.

Aux dires du propriétaire, dans le courant de la nuit l'animal a présenté une crise nerveuse avec convulsions, pédalage, contractions toniques des membres et légère salivation.

Pourtant, le lendemain matin, l'état général s'est amélioré ; mais la diarrhée persiste, nous recommençons notre traitement par les antibiotiques. Sous les deux jours la guérison est complète, la diarrhée a disparu. l'animal se lève et reprend ses tétées.

Nous ordonnons pour quelques jours des ferments lactiques.

Quinzième observation

Etable de M. Quere au Trépas-Roudouallec (Morbihan) :

Veau armoricain d'un mois. L'état général est affecté. la température de 39° 7. l'animal adynamique est sans réaction. La diarrhée est abondante, muqueuse, d'odeur fétide. L'animal à demi sevré reçoit du lait écrémé, un peu de foin.

Nous traitons immédiatement. Une diète hydrique de 24 heures, à l'eau de riz sera observée.

Le jour suivant, l'état de l'animal s'améliore, l'appétit revient, la diarrhée régresse ; l'animal a repris sa vigueur.

Seizième observation

Etable de M. Duigou à Kerrouer Saint-Hernin (Finistère) :

Visite du 28 juin 1961. Il s'agit d'un veau armoricain taché de normand. L'état général est très affeté, l'animal est en décubitus, incapable de se lever. Le poil est piqué, les yeux larmoyants, la diarrhée est profuse, riziforme, la température est de 40°3.

Nous traitons suivant l'habitude, complétant notre intervention par une injection intraveineuse de sérum glucosé et salé.

Le jour suivant l'état s'améliore, l'animal peut se lever, l'appétit reprend. Nous répétons cependant notre traitement. Le deuxième jour la diarrhée a disparu, l'animal est rétabli.

Dix-septième observation

Etable de M. Alain à Scaër (Finistère) :

Un veau mâle issu d'un croisement armoricain et normand, âgé d'un mois présente une diarrhée muqueuse, profuse. Cette diarrhée dure depuis une semaine, l'amaigrissement est net, mais l'animal reste vif, la température est de 39°5.

Nous appliquons notre traitement habituel.

Le jour suivant, la température est revenue à la normale, la diarrhée s'interrompt.

Au régime redevenu normal, nous prescrivons des ferments lactiques.

Dix-huitième observation

Etable de M. Le Ny, Penfrat-le-Saint (Morbihan) :

Visite du 28 mars 1961. Nous sommes appelés auprès d'un veau armoricain de 15 jours, qui présente une diarrhée mousseuse abondante nauséabonde. La température est de 39°4. L'animal est anorexique, abattu, le flanc creux, la respiration courte.

Nous appliquons immédiatement le traitement curatif.

Le lendemain matin, nous revoyons notre malade. La température est de 38°8 ; l'animal a retrouvé sa vivacité et est prêt à boire. L'émission diarrhéique est interrompue et si les excréments sont encore relativement liquides, ils ont perdu leur caractère mousseux et nauséabond. Nous considérons l'animal comme guéri.

Dix-neuvième observation

Etable de M. Bacon, Pouloudu-Plévin (Côtes-du-Nord) :

Nous sommes en présence d'un veau issu d'un croisement de géniteurs normands et armoricains, âgé

de dix-huit jours. Les excréments sont liquides, d'un blanc grisâtre, nauséabond, l'abdomen est levretté, la tête cependant a bon aspect, mais l'animal présente une certaine inappétence. La température est de 39°8.

Sur-le-champ, nous le traitons suivant le protocole habituel. Nous revoyons l'animal le lendemain, à 18 h : il court à travers l'étable, veut boire. La consistance des excréments est redevenue presque normale, nous arrêtons les antibiotiques auxquels nous substituons des ferments lactiques et de l'eau de riz. Le jour après, la diarrhée s'interrompt totalement.

⁂

Vingtième observation

Etable de M. Le May, Penhoat Guiscriff (Morbihan) :

Visite du 29 mars 1961. Nous sommes appelés auprès d'une vèle armoricaine de 18 jours, qui présente une diarrhée abondante, jaunâtre, à odeur forte. La température est de 39°5. L'état général est cependant peu atteint, l'animal a conservé sa vivacité coutumière, cependant le propriétaire a noté le matin même un manque d'appétit net.

Nous opérons suivant notre méthode habituelle.

Le lendemain, l'animal tète, galope à travers l'étable ; la diarrhée a pratiquement disparu.

⁂

Vingt et unième observation

Etable de M. Huiban, Coatzen Le Saint (Morbihan) :

Visite du 30 mars 1961. Le propriétaire d'un veau armoricain nous appelle auprès de son animal. Celui-ci est âgé d'un mois. L'examen clinique permet de déceler une arthrite du grasset gauche accompagnée d'un certain degré de diarrhée. L'animal est triste, amaigri, anorexique, ne se lève plus. La température est de 40°8.

Nous usons de notre thérapeutique habituelle à laquelle nous adjoignons une injection intraveineuse de sérum salé et glucosé ainsi que 20 cm^3 de phénylbutazone par voie intramusculaire. Nous prescrivons des compresses chaudes sur le grasset atteint, avec friction d'un liniment résolutif.

Le lendemain, l'animal peut se lever, la température est de 39°2, la diarrhée a disparu. Pour plus de sécurité nous répétons le traitement.

Le surlendemain, l'animal tète, marche sans claudination, la température est redevenue normale.

⁂

Vint-deuxième observation

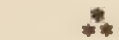
Etable de M. Gueguen, Coet Blencoat, Saint-Goazec (Finistère) :

Nous sommes en présence d'un veau de trois jours qui présente une diarrhée profuse, riziforme, teintée de

sang. L'animal est asthénique, les yeux larmoyants, ne tète plus, et présente une température de 40°1.

Nous traitons comme à l'habitude et injectons dans la veine 100 cm^3 de sérum glucosé et 100 cm^3 de sérum salé. Nous prescrivons une diète hydrique à l'eau de riz pendant 24 heures.

Le lendemain, la température est de 39°2, la diarrhée a régressé, l'animal est vif et veut tèter.



VINGT-TROISIÈME OBSERVATION

X... à Scaër (Finistère) :

Visite du 2 août 1961. Nous sommes dans une étable où sont nourris six vèles de race frisonne française âgées d'environ deux à trois mois. Arrivés à quinze jours à la ferme, ces animaux n'ont présenté depuis aucun trouble et ont grandi normalement.

Le mardi 1er août, à la distribution de lait du soir, deux d'entre eux ne boivent pas. Ils sont très abattus, présentent une diarrhée abondante répandant une mauvaise odeur ; de plus, ils présentent de l'essoufflement avec jetage mucopurulent, de temps en temps une petite toux brève, douloureuse, à peine audible, vient secouer leurs flancs.

La température du premier est de 40°4 et celle du second 40°7. La percussion thoracique révèle une matité bilatérale antérieure, l'auscultation directe per-

met d'entendre des râles muqueux sous crépitants. Le stéthoscope, en région intérieure surtout, nous les fait entendre encore plus nets. Le tirage costal est intense, la respiration discordante.

Le diagnostic s'impose : broncho-pneumonie bilatérale avec entérite associée, mais passant au second plan. Immédiatement, nous appliquons notre traitement d'urgence sans oublier l'injection sous-cutanée de pentaméthylène-tétrazol-caféine.

Nous revoyons les animaux le lendemain matin mercredi. La température du premier veau est en légère baisse : 40°. Celle du second a augmenté atteignant 41°. Les animaux sont toujours aussi abattus, couchés, indifférents à toute sollicitation, toujours aussi essoufflés, toussant de même, la diarrhée est toujours présente. L'état est donc stationnaire sinon plus affecté. Inquiets, nous répétons les injections pratiquées la veille, y adjoignant par voie veineuse du sérum salé et glucosé ; nous recommandons au propriétaire de les hydrater par des prises légères mais fréquentes de thé, de foin sucré.

Jeudi 3 août : la diarrhée persiste, de même l'essoufflement, la toux cependant semble moins fréquente et quand elle a lieu, elle est plus facile, plus grasse aussi. La prise de température à notre grand soulagement nous donne pour le premier 38°8 et 39° pour le second. A notre demande, le propriétaire leur propose à boire un peu de lait écrémé ; ceux-ci l'acceptent mais ne le terminent cependant pas.

Les signes stéthoscopiques sont plus discrets, la matité moins franche ne détermine plus, par son seul fait, la toux des deux veaux. Les signes généraux, tristesse, abattement, asthénie s'amendent. Néanmoins, nous continuons les injections et insistons pour que leur soient administrés les comprimés de l'association Néomycine-Tétracycline.

Vendredi 4 août : n° 1, 38° C.
n° 2, 38° C.

La diarrhée est stoppée, faisant place à une légère constipation, l'essoufflement a diminué grandement. Les légers accès de toux s'espacent de plus en plus, la matité a disparu. Les deux veaux acceptent le petit lait et le thé de foin qu'on leur propose. Nous interrompons les injections sans abandonner la prise des comprimés.

Revus le samedi et le dimanche, les animaux nous semblent rétablis, boivent bien leur lait, ne sont plus essoufflés, ne présentent plus de constipation, seulement une très légère toux. Le foin qu'ils ont refusé pendant presqu'une semaine est accepté très volontiers. Nous considérons ces deux jeunes animaux comme guéris.

Le mercredi de la semaine suivante, le propriétaire des mêmes animaux nous téléphone affolé : aucun des veaux mis à part les deux que nous avons traités, ne veut boire, ils présentent dit-il les mêmes signes que les deux autres.

Immédiatement, nous nous rendons sur les lieux. Les quatre animaux atteints sont très abattus : ils pré-

sentent de la diarrhée, de l'essoufflement, de la toux avec jetage nasal abondant. Les températures prises sont de 42°, pour le premier, 41°5, 40°8 et 41°3 pour les trois autres. Les signes cliniques de la percussion et de l'auscultation sont superposables en tous points à ceux déjà décrits. Les animaux refusent par ailleurs toute alimentation.

Sans retard, dose de charge à chacun de nos malades. avec indications thérapeutiques complémentaires en pareil cas.

Le lendemain jeudi, les températures sont en légère baisse : 40°2 pour le premier, 40°1, 40°6, 40°8 pour les trois autres. La diarrhée s'est faite moins profuse mais les signes pulmonaires toujours aussi alarmants n'ont en rien rétrocédé. Nous poursuivons donc le traitement.

Le vendredi, baisse nouvelle des températures qui sont respectivement de : 39°5, 39°, 39°2, 39°5.

La diarrhée est stoppée, les signes pulmonaires sont moins aigus, mais persistent encore essoufflement, toux fréquente, grasse, expectorante. Les animaux cependant acceptent leur lait coupé de thé de foin. Nouvelles injections.

Le samedi voit encore la température s'abaisser : 38°1, 38°3, 38°6, 38°5.

Les signes pulmonaires seuls témoignent de l'atteinte aiguë : légère oppression, quelques quintes de toux subsistent encore. Les veaux acceptent lait et foin. Nous interrompons nos traitements.

Nous revoyons le propriétaire quinze jours après notre dernière visite. Celui-là très satisfait nous fait état de l'amélioration constante de ses élèves et de leur bon état général actuel. Seuls nous dit-il, les veaux correspondant aux numéros 1 et 2 (les premiers soignés) toussent encore légèrement. D'autre part, il nous dit attendre instamment un nouveau lot de dix génisses âgées cette fois de quinze jours à trois semaines. Déjà nous sommes sur nos gardes.

En effet, exactement quatre jours après cette rencontre, coup de téléphone laconique de notre homme qui nous dit simplement de « venir pour les veaux ».

Deux d'entre eux sont atteints : diarrhée abondante, léger essoufflement, toux petite, sèche, fréquente, température de 41° et 40°7. Sans nous décourager, nous appliquons le traitement maintenant bien connu de notre propriétaire. Ici les résultats ne se font pas attendre, le lendemain, les signes tant digestifs que pulmonaires s'amendent, les températures sont de 39°5 et 39°2, les animaux acceptent de boire. Nous maintenons notre traitement. Le jour suivant, un coup de téléphone de notre propriétaire nous confirme les guérisons presque totales de ses deux sujets.

Dans ce lot, tous les animaux sauf deux seront atteints tour à tour et à de brefs intervalles : deux jours de traitement feront rétrocéder l'infection, il n'y aura aucune perte, ni aucune séquelle.

Cette endémie d'étable nous donnera matière à réflexion : mais nous étions aux termes de notre rempla-

cement et nous n'avons pu effectuer dans cette étable les examens que nous aurions aimé pousser, savoir : examens coprologiques et examens bactériologiques du jetage en vue d'identifier le germe en cause. Le peu de temps dont nous disposions personnellement pour mener plus loin ces études, écrasés que nous étions par les exigences de la clientèle rurale, peu aidé en outre par la négligence du propriétaire qui n'a jamais expédié les prélèvements que nous lui avions demandé de faire, tout cela fait en sorte que nous ne savons rien de l'étiologie de cette atteinte pourtant bien typée, bien caractérisée.

⁂

Vingt-quatrième observation

Etable de X... à Guiscriff (Morbihan) : Visite du 29 mars 1961.

Nous sommes appelés auprès d'un veau armoricain âgé de 2 mois ; outre un état général affecté, nous notons une légère diarrhée et une atteinte pulmonaire se traduisant par un essoufflement marqué, une toux difficile, douloureuse, la percussion de la cage thoracique est normale, mais l'auscultation directe révèle des râles muqueux sous crépitants. De plus, le propriétaire nous fait remarquer que son animal bave abondamment et a du mal à déglutir. L'examen de la cavité buccale nous montre des ulcères larges à fond purulent jaune verdâtre, entourés d'un liseré rouge, à contours irréguliers, ulcères localisés à la langue et aux gencives. Ces lésions signent l'atteinte par le Bacille de Schmorl ou Bacille de la

nécrose, fait fréquent dans cette région. Par ailleurs la température s'élève à 40°3.

Notre diagnostic est le suivant : atteinte septicémique avec au surplus une nécrobacillose buccale, nous ne pensons pas en effet au rôle présentement déterminant du Bacille de Schmorl, les signes pulmonaires n'étant pas suffisamment évocateurs pour faire penser à une nécrobacillose profonde, pulmonaire (absence de matité localisée, état général non suffisamment affecté, jetage sans caractéristiques particulières).

Nous pratiquons nos injections usuelles ainsi que 30 cm³ de Sulfadimérazine par voie veineuse. Nous recommandons les lavages de bouche à l'eau oxygénée diluée, le décapage mécanique des ulcères indiqués dans de telles circonstances.

Le lendemain, nous revoyons notre sujet, la température n'est plus que de 39°8, la diarrhée n'apparaît plus, subsistent encore de la toux et de l'essoufflement.

La nécrobacillose n'a pas eu le temps d'évoluer. Nous pratiquons une nouvelle injection encore sous la peau, 20 cm³ de Sulfadimérazine.

Cet animal nous l'avons revu en parfaite santé, ne présentant aucune séquelle pulmonaire ou buccale, les soins locaux diligents et bien menés ayant eu raison de la nécrobacillose.

DISCUSSION

En face des observations recueillies au hasard de nos remplacements hélas trop courts et pas assez suivis, ceux-là n'excédant jamais trois semaines à un mois, et en présence des résultats obtenus, nous devons les soumettre à discussion.

Dans les conditions de la Médecine Vétérinaire pratique, nous avons recueilli 23 observations pour 38 veaux soignés, ces chiffres sont trop faibles pour entrer dans une étude statistique dont les résultats pourraient figurer comme élément de comparaison vis-à-vis d'un autre antibiotique ou d'une association d'antibiotiques testés sur des affections semblables à celles que nous avons étudiées ; impossible de dire par conséquent si notre traitement est plus valable ou au contraire moins approprié que tel autre dans les septicémies et les diarrhées des veaux, il aurait fallu pour cela effectuer des expériences comparatives, ce qu'il ne nous était pas possible de faire.

En outre, les conditions dans lesquelles nous étions placés ne nous ont pas permis, à notre grand regret, d'effectuer les prélèvements nécessaires en vue d'analyses bactériologiques qui nous auraient peut-être donné

d'utiles indications sur la nature et la sensibilité des microbes à l'origine des échecs enregistrés.

Cependant, à l'actif de notre thérapeutique (instituée souvent dans des conditions défectueuses en raison d'interventions tardives, dues pour la plupart à l'esprit temporisateur bien connu de nombreux éleveurs) s'inscrivent 35 guérisons sur 38 veaux traités. Un tel pourcentage constitue à n'en pas douter un résultat extrêmement satisfaisant dans le traitement d'une maladie dont on sait la gravité médicale.

Trois veaux sont morts (observation 2, 6 et 8) : dans les observations n^os^ 2 et 8, il s'agissait d'animaux malades depuis plusieurs jours, présentant un état général extrêmement bas. Une amélioration transitoire s'est manifestée après le traitement ; mais des manifestations nerveuses ont apparu, qui ont entraîné la mort. Il est donc possible de se demander si l'échec thérapeutique relève de l'institution tardive du traitement, de l'insensibilité de la barrière hémato-méningée qui a empêché les antibiotiques d'atteindre l'agent infectieux au niveau des centres nerveux.

L'observation n° 6 permet d'enregistrer deux améliorations successives aux deux traitements effectués. La deuxième rechute a été suivie de mort sans que nous ayons pu intervenir. Nous est-il permis toutefois d'estimer qu'une thérapeutique plus attentive aurait peut-être permis de sauver cet animal malgré l'évidente gravité de son état ?

CONCLUSION

Sur la base des considérations étiologiques et des études sur la sensibilité des trios souches d'Escherichia coli isolées, nous avons tenté le traitement de la septicémie et des diarrhées des veaux par une association nouvelle d'antibiotiques.

Nous avons ainsi utilisé la Néomycine et la Tétracycline par la voie parentérale sous forme d'injections et par la voie orale sous forme de comprimés où se trouvaient réunis les deux substances.

Par cette association furent traités 38 veaux, laquelle conduisit à la guérison définitive de 35 veaux en l'espace de 24 à 48 heures en moyenne. Trois jeunes animaux moururent dans les conditions que nous avons relatées plus haut et que nous avons discutées.

Il semble donc que l'association Néomycine-Tétracycline ainsi administrée soit une thérapeutique extrêment intéressante à bien des points de vue.

— D'abord elle présente une inocuité absolue. En effet, jamais nous n'avons eu l'occasion de remarquer des accidents soit en cours d'injection, soit en cours de traitement, accidents que l'on aurait pu craindre du fait de la toxicité tant redoutée de la Néomycine.

— En outre, le critère d'efficacité de par les résultats obtenus se montre très satisfaisant.

— Enfin, cette thérapeutique est relativement peu onéreuse car il suffit bien souvent d'une seule injection pour conjurer le mal pourvu toutefois que soient respectées et la posologie globale et l'administration « per os » des comprimés de l'association Néomycine-Tétracycline.

Compte tenu de toutes ces données, nous sommes persuadés que l'association Néomycine-Tétracycline en matière de maladies infectieuses des jeunes animaux soit appelée à rendre d'éminents services au praticien qui y aura recours.

Vu : *Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire, rapporteur :*

SAURAT.

Vu : *Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire :*

P. PONS.

Vu : *Le Président de la Thèse :*

ANDRIEU.

Vu : *Le Doyen :*

LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 19 Juin 1962

Le Recteur :
Président du Conseil de l'Université :

DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barme (M.) et Chabbert (Y.). — *Société Française de Microbiologie* - 2 décembre 1954.

2. Barre (M.). — Contribution à l'étude de la Néomycine - Indication vétérinaire - *Thèse Doct. Vét.*, Toulouse (1958).

3. Baldwin (R.S.). — In vitro studies with Néomycin in bacitracin combination against several pathogenic entéribactéria - *Bacter. Proc. U.S.A.* (1951), *51*, 32.

4. Bernard (E.) et Kries (B.). — Action sur le bacille tuberculeux d'un contact intermittant in vitro avec la Néomycine *An. Inst. Pas.*, mars 1951, *80*, n° 3, 317-319.

5. Bertrand (M.). — Considérations étiologiques sur les infections des nouveau-nés.

6. Bicek (E.K.). — Neomycin, an adjunct in veterinary surgery *J. Amer. Vet. Med. Ass.*, 1954, *124*, n° 923, 105-106.

7. Boissier (J. R.). — La Tétracycline dans la pratique médicale - *Revue du Praticien*, n° 33, 11 décembre 1956, 2.

7 *bis*. Boissier. et Co. — Préparation de nouveaux dérivés détoxifiés d'antibiotiques basiques *C. R. Ac. Sciences*, 1959, 249 - 1415.

8. Braeutigam (H.-M.). — Neomycin in veterinary practice - *M. Am. Vet.*, 1954, *35*, 26.

9. Brown (R) et Schirmer (R.G.). — Results with the clinical use kaopectate with Neomycin in bacterial gastro-enteritis - *Vet. Med.* 1954, *49*, n° 3, 120.

10. Brown (W.-W.), Chow (T.-L.) et Jensens (R.). — Infectious bovine rhinotracheitis in feedloots of Colorado — *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1957, *130*, 379.

11. Davidson (J.-E.). —Neomycin sulphate in veterinary dermatology and ophtalmology — *Vet. Med.*, 1952, *48*, 39.

12. Dickson (R.-S.). — Neomycin sulphate in Arizona Parcolon infection of calves — *Vet. Med.*, 1955, *50*, 143.

13. Dickson (R.-S.). — Neomycin sulphate in Salmonella Dublin infection of calves - *Vet. Med.*, oct. 1954, *49*, 421.

14. Gezon (H.-M.) et Fasan (D.-M.). — Cross resistance of Streptococci to five Streptomyces antibiotics - *Science U.S.A.*, 1951, *114*, 422.

15. Goret (P.), Joubert (L.) et Pilet (Ch.). — Nouvelles maladies animales provoquées par des ultra-virus - *Rev. Med. Vét.*, Oct. 1958, *109*, 577.

16. Goret (P.) et Pilet (Ch.). — La « maladie des muqueuses », affection à ultra-virus des bovidés nouvellement décrite - *Rec. Med. Vét., Alfort*, Fév. 1958, *134*, 53.

17. Hsie (J.-Y.) et Bryson (V.). — Genetic studies on the development of resistance to Neomycin in dihydrostreptomycin in Mycobacterium ranae - *Amer. Rev. of Tuber.*, Sept. 1950, *62*, n° 3, 286.

18. Iverson (W.-P.) et Waksman (W.-A.). — Natural and acquired resistance of Escherichia coli to Neomycin - *Bacter. Proc. U.S.A.*, 1952, *52*, 38.

19. Kernkamp (H.-C.-H.) et Lindorfer (R.-K.). — Treating Salmonellosis in swine with Neomycin - *J. Am. Vet. Med. Ass.*, Déc. 1959, *135*, 595.

20. Livingood (C.-S.), Milasena (S.), King (W.-G.) et Stevensen. — Pyogenic infections treated with Neomycin - *J. Am. Vet. Med. Ass.*, Fév. 1952, *148*, n° 5, 334.

21. Mac Carty (R.-T.). — Neomycin sulphate treatment of Salmonella Derby infection in geese - *J. Am. Vet. Med. Ass.*, mai 1953, *122*, 386.

22. Madin (S.-H.) York, Mac Kercher (D.-G.). — Isolation of the infectious bovine rhinotracheites virus - *Science*, 1956, *124*, 246.

23. Manninger et Mocsy. — Traité des maladies internes des animaux domestiques - Tome premier

les « Maladies Infectieuses », p. 143. Vigot frères Editeurs, Paris.

24. Maydat (L.). — Etude expérimentale de l'action des antibiotiques en association - Synergie et antagonisme. *Thèse Doct. Med. Montpellier*, 1952.

24 *bis*. Minieri (P.-P.), Firman (M.-C.), Mistetta (A.-G.), Abbey (A.), Bricker (C.-E.), Riggler (M.-E.) et Sokol (H.). — A new broad spectram antibiotic product of the tetracyclin group - *Antibiotics Annual* (1953-1954).

25. Monnier, Quercy et Ribet. — Concentrations sériques et urinaires de la Néomycine à la suite de l'administration de cet antibiotique en aérosol. *Toulouse Médical*, 1956, *57*, 719.

26. Olafson (P.), Mac Callum (A.-B.) et Fox (H.-D.). — An apparently new transmissible disease of cattle - *Cornell Vet.*, 1946, *36*, 205.

27. Prier (J.), Laramie (M.-J.) et Wyoming. — Vibrionic abortion (Treatment by Neomycin). - *Vet. Med.* 1952, *47*, 85.

28. Pritchard (W.-R.), Carlson (R.-G.). — Virus diarrhea in cattle - *J. A. Vet. Med. Ass.*, 1957, *130*, 383.

29. Pritchard (W.-R.), Carlson (R.-G.), Moses (H.-E.) et Taylor. — Virus diarrhea an muco-

ral disease - *Proceeding U.S.A. Livestock San. association*, 1955, p. 173.

30. Purcell (E.-M.), Wright (S.-S.), Mon (T.-W.) et Findland (M.). — Blood levels and urinaty excretion in normal subjects after ingestion of Tetracyclin analogues. - *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1954, *85*, p. 61.

31. Puttman (L.-R.), Hendricks (F.-B.) et Welch (M.). — Tétracyclin a new antibiotic - *Ant. Annual*, 1953-1954, p. 88, *Medical Encyclopedia Inc.*, New-York, 1954.

32. Saurat (P.) et Lautié (R.). — Sur l'activité de quelques antibiotiques à l'égard de Salmonella pullorum - *Rev. Méd. Vét.*, Oct. 1959, T. CX (XXII), 689.

33. Spencer (J.-M.), Hartzell (G.-P.) et Schultz (F.-H.). — Neomycin toxicity studies - *Feder Proc. U.S.A.*, 1950, *9*, n° 1, 317.

34. Staron (F.) et Vicard (A.). — La Néomycine dans le traitement des septicémies à staphylocoques - *Rec. Méd. Vét.*, Alfort Janv. 1957, *133*, n° 6, 327.

36. Tucker (F.-W.). — Observation on the treatment of wudder infections and clinical mastitis with Neomycin sulphate - *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1953, *129*, n° 919, 332.

37. Vergé et Quinchon. — Le complexe de la Maladie Muqueuse des bovins - *Cahier de Méd. Vét.* Nov.-Déc. 1957, T. CXXXIV, 167.

38. Waksman (S.-A) et Lechevalier (M.-A.). — Neomycin a new antibiotic active against streptomycin resistant bacteria, inclunding tuberculosis organisms - *Science U.S.A.*, Mars 1949, *109*, n° 2 830, 305.

39. Waksman (S.-A.), Lechevalier (M.-A.) et Harris (D.-A.). — Neomycin. Production and antibiotic, proportion - *J. of clinic. invest. U.S.A.* Sept. 1949, *28*, n° 5, 934.